

Schema 2. 25 mg 7 in 12 mL conc. HCl + 0.1 mL (= ca. 20 Moläquiv.) 1,3-Propandithiol in Ampulle, entgast, 6.5 h, 60°C. 8: dunkelorange Kristalle aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$, unter Argon; $\text{Fp} > 165^\circ\text{C}$ (Zers.), Ausb. 83%.

nat 4^[4] UV/VIS-spektroskopisch sauber zum freien Liganden **5** dekomplexiert wurde (siehe Schema 2), ließen das Nickel(II)-corrinat **6^[4]**, auch bei 60°C, unverändert; im Gegensatz dazu wurde das Cobalt(III)-corrinat **7^[4]** glatt dekomplexiert. Das metallfreie, kristalline Corrin-hydrochlorid **8** (83% Ausb.) ist UV/VIS- (Fig. 1), Fluoreszenz-, ^1H -

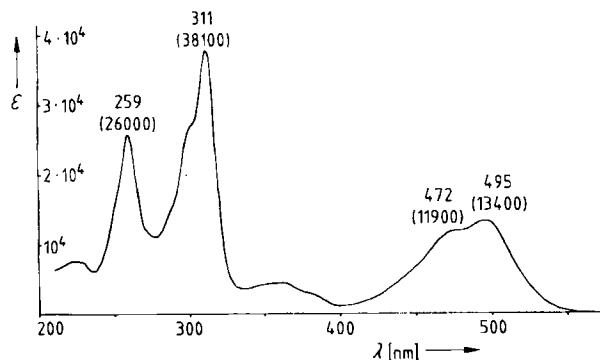


Fig. 1. UV/VIS-Spektrum von **8** in CH_3OH . $c = 4.55 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ in CH_3OH . $\lambda_{\max} = 259$ ($\epsilon = 26000$), 286 (Sh, 14000), 300 (Sh, 27000), 311 (38100), 346 (Sh, 4200), 360 (4400), 384 (2600), 472 (Sh, 11900), 495 (13400) nm.

NMR- und massenspektroskopisch charakterisiert. **7**, nicht aber **6**, ließ sich auch unter folgenden Bedingungen glatt entmetallieren: 1,2-Ethandithiol in conc. HCl, 1,3-Propandithiol oder (!) 1-Propanthiol in HCl-haltigem Chloroform (nicht aber Methanol) bei Raumtemperatur unter Sauerstoffausschluß, 5 d (vgl. Bedingungen der Synthese des Cobalt-corrinats **7** aus seinem 15-Cyan-Derivat (40 h, 230°C in (entgaster) 0.1 N Salzsäure)^[4]).

Das unterschiedliche Verhalten der Nickel(II)-Komplexe **4** und **6**, deren Ligandsysteme den gleichen Chromophor, jedoch ungleiche Kohlenstoffgerüste aufweisen, ist ein weiteres Indiz dafür, daß das Corrinsystem ein besserer Ligand für Ni^{2+} ist als hydrophorphinoide Systeme^[5]. Das unterschiedliche Verhalten des Ni- und Co-Corrin-Komplexes ist in Einklang mit anderen Befunden (der Dekomplexierung von **7** geht wohl eine Reduktion zum Co^{II} -Komplex voraus). Darüber hinaus ist die Dekomplexie-

rung eines Cobalt-corrinkomplexes ein *Novum*, mit dem aus der Synthese von Corrinkomplexen via A→B-Ringschluß^[4c] eine Synthese von metallfreien Corrinen wird (vgl. allerdings^[6]).

Eingegangen am 29. April 1983 [Z 366]

- [1] a) A. Fässler, A. Pfaltz, P. M. Müller, S. Farooq, C. Kratky, B. Kräutler, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* 65 (1982) 812; b) P. M. Müller, S. Farooq, B. Hardegger, W. S. Salmon, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 85 (1973) 954; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 12 (1973) 914; c) P. M. Müller, Dissertation, ETH Nr. 5135, Juris Druck + Verlag, Zürich 1973; d) V. Rasetti, K. Hilpert, A. Fässler, A. Pfaltz, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 93 (1981) 1108; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 1058.
- [2] Vgl. hierzu die Dekomplexierung entsprechender Nickel(II)-A/D-seco-corrinate durch Cyanid bei Raumtemperatur innerhalb von Minuten; A. Eschenmoser, *Pure Appl. Chem.* 20 (1969) 1, 11. Siehe auch J. W. Buchler in K. M. Smith: *Porphyrins and Metalloporphyrins*, Elsevier, Amsterdam 1975, S. 157–231.
- [3] Prof. Battersby, persönliche Mitteilung 1980; vgl. A. R. Battersby, K. Jones, R. J. Snow, *Angew. Chem.* 95 (1983) 742; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) Nr. 9.
- [4] Herkunft der Komplexe **4**, **6** und **7**: a) **4**: Probe von P. M. Müller (siehe [1c], Seiten 43 und 140–144); vgl. auch Fußnote [8] in [1a]; b) **6**: hergestellt durch Komplexbildung von **8** mit 6 Moläquiv. $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ und NaCl im Überschuß in CH_3CN (65°C, 0.5 h); $\text{Fp} = 172^\circ\text{C}$, Ausb. 56%; vgl. auch [1a], wo das UV/VIS-Spektrum von **6** abgebildet ist; c) **7**: I. Feiner, A. Fischli, A. Wick, M. Pesaro, D. Bormann, E. L. Winnacker, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 79 (1967) 863; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 6 (1967) 864; experimentelle Details in E. L. Winnacker, Dissertation, ETH Nr. 4177, Juris Druck + Verlag, Zürich 1968 (S. 70); A. Eschenmoser, *Q. Rev. Chem. Soc.* 24 (1970) 366.
- [5] J. E. Johansen, V. Piermattie, C. Angst, E. Diener, C. Kratky, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 93 (1981) 273; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 261; C. Angst, C. Kratky, A. Eschenmoser, *ibid.* 93 (1981) 275 bzw. 20 (1981) 263; vgl. auch J. W. Buchler in D. Dolphin: *The Porphyrins. Vol. 1A*, Academic Press, New York 1978, S. 389 ff., speziell S. 472.
- [6] N. J. Lewis, R. Nussberger, B. Kräutler, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 95 (1983) 744; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) Nr. 9.

5,15-Bisnorcobester: eine unvorhergesehene Bildungsweise**

Von Norman J. Lewis, Rolf Nussberger,
Bernhard Kräutler und Albert Eschenmoser*

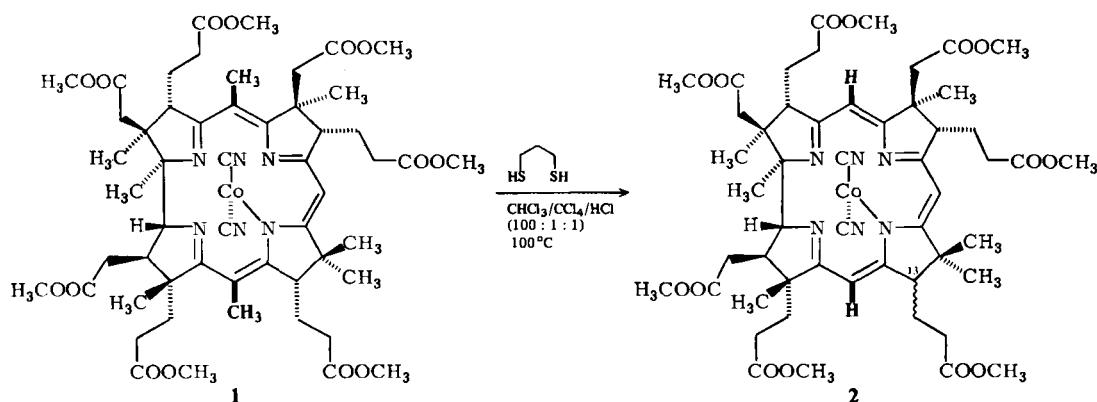
Die Entmetallierung eines Co^{III} -Corrinkomplexes^[1] hat uns veranlaßt, diese Reaktion auch in der Vitamin-B₁₂-Reihe zu versuchen. Zwar ist die Demetallierung mißlungen, doch haben wir dabei eine bemerkenswerte Reaktionsweise des Cobesters (Cobybinsäure-heptamethylesters) **1^[2]** entdeckt.

Einwirkung von 1,3-Propandithiol in conc. Salzsäure auf Cobester führte unter beträchtlichem Chromophorverlust zu komplexen (wasserlöslichen) Reaktionsgemischen ohne Anzeichen einer Entmetallierung. In wasserfreiem Chloroform (1,3-Propandithiol, HCl_g , Ausschluß von Luft) entstanden bei ca. 20°C Co^{II} -Corrinoide (UV/VIS). Unter drastischeren Bedingungen (100°C, 4 d) wurde überraschenderweise nach Rückoxidation mit KCN/Luft ($\text{Co}^{II} \rightarrow \text{Co}^{III}$) und Chromatographie eine Fraktion mit dem UV/VIS-Spektrum des Chromophors von 5,15-Bisnor-

[*] Prof. Dr. A. Eschenmoser, Dr. N. J. Lewis [+], Dr. B. Kräutler, R. Nussberger
Laboratorium für Organische Chemie
der Eidgenössischen Technischen Hochschule
ETH-Zentrum, Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)

[+] Neue Adresse: Smith Kline & French
Old Powder Mill, Near Leigh, Tonbridge, Kent (England)

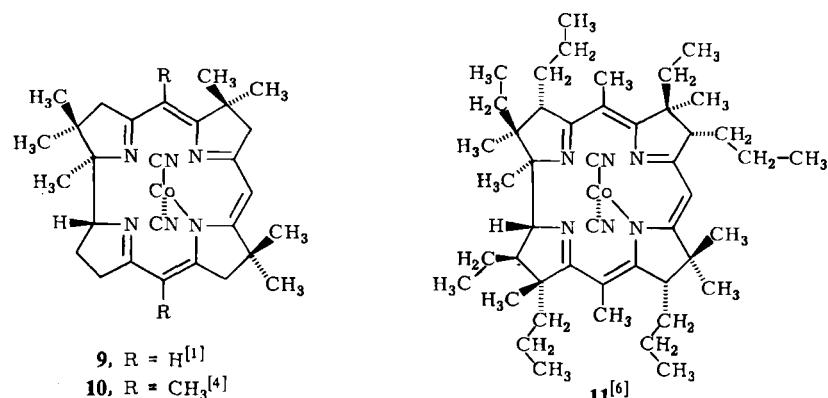
[**] Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt. N. J. L. dankt der Royal Society, London, für ein Postdoktorat-Fellowship im Rahmen des European Science Exchange Programme.



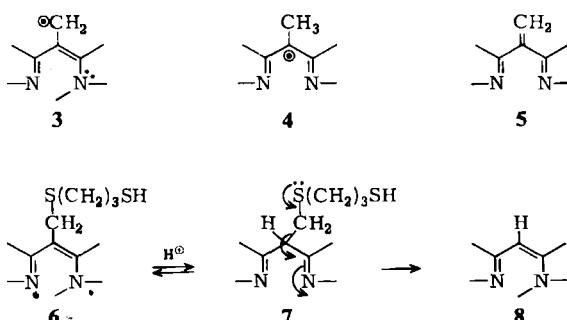
Schema 1. 20.0 mg 1 in 20 mL bei 0°C mit HCl-gesättigtem CHCl₃ (ca. 1 Gew.-%) + 0.2 mL CCl₄ + 0.1 mL 1,3-Propandithiol, entgast (−190°C, zweimal) und in geschlossener Ampulle (0.5 Torr) 4.5 d auf 100°C erhitzt. Rohprodukt in 30 mL CH₃OH/7 Vol-% H₂SO₄ unter Argon 2 d bei 65°C mit Methanol behandelt (Rekonstitution der Methoxycarbonylgruppen). Chromatographie in Silicagel und dreimalige Kristallisation (CH₃COOCH₃/Hexan), Fp = 114°C, Ausb. 56% (experimentelle Details in R. Nussberger, Dissertation, ETH Zürich, in Vorbereitung).

cobester 2 erhalten^[3]. Die Reaktion ist nur in Gegenwart geringer Mengen CCl₄ reproduzierbar. Unter optimierten Bedingungen (siehe Schema 1) verläuft die Bisdemethylierung (UV/VIS-spektroskopisch) praktisch quantitativ. Das in 56% Ausbeute isolierte kristalline Produkt war nach UV/VIS-, CD-, IR-, ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren sowie nach dem Massenspektrum (Fast-Atom-Bombardment-Technik) mit dem früher totalsynthetisch erhaltenen^[3a,b] (1:1)-Kristallisat von 13α- und 13β-5,15-Bisnorcobester 2 (Spektren siehe^[3]) identisch.

exo-Methylen-Spezies vom Typ 5 auftreten; letztere sind an der CH₂-Gruppe elektrophil und sollten mit 1,3-Propandithiol zu Verbindungen vom Typ 6 reagieren. CCl₄ scheint die Bildung des notwendigen Oxidationsmittels zu gewährleisten. Der hypothetische Abbau 6 → 7 → 8 entspricht der Umkehrung der Thiomethylierung, über die bei der Cobyrnsäuresynthese die *meso*-Methylgruppen eingeführt wurden^[3b,c,4]. Eine Variante und stufenweise Durchführung der Bisdemethylierung von Cobester zum 5,15-Bisnorcobester beschreiben Nussbaumer und Arigoni^[5].



Rapp et al.^[3d] gelang an B₁₂-Derivaten die KMnO₄-Oxidation beider *meso*-Methylgruppen zu Carboxygruppen;



daraus konnte (in 4% Gesamtausb.) durch Decarboxylierung und Methanolyse diastereomerreiner 5,15-Bisnorcobester gewonnen werden, der als Vergleichsprüfung in der Vitamin-B₁₂-Synthese diente^[3b,c]. Die Demethylierung 1 → 2 dürfte ebenfalls über einen oxidativen Angriff auf die *meso*-Methylgruppen verlaufen; dabei könnten intermediär (stabilisierte) Radikale vom Typ 3 und/oder 4 und

Unter den in Schema 1 genannten Bedingungen, aber ohne Zusatz von CCl₄, wird Cobester weder demethyliert noch entmetalliert; nach Methanolyse und Chromatographie wurde er als kristallines 13α,β-Gemisch in 70% Ausbeute zurückgewonnen. Die Diskrepanz zwischen Cobester und dem Heptamethyl-corrinat 9 in Dekomplexierungsverhalten^[1] ist nicht durch die *meso*-Methylgruppen bedingt, denn der Nonamethyl-corrinkomplex 10^[4] wird ebenso leicht wie 9 durch 1,3-Propandithiol (conc. HCl, 60°C, 7 h, oder CHCl₃/HCl, 20°C, 3 d) entmetalliert. Die Diskrepanz ist auch nicht die Folge der Methoxycarbonylgruppen des Cobesters, denn auch Gossauers Corrinkomplex 11^[6] konnten wir nicht entmetallieren (1,3-Propandithiol, CHCl₃, ohne CCl₄, HCl, 70°C, 1 Monat). Diese Befunde stützen die Vorstellung, daß die gegenüber 9 und 10 zusätzlichen Substituenten der natürlichen Corriinoide das intermediäre Heraustreten der Stickstoffatome aus der Molekülebene des Liganden während der Dekomplexierung zusätzlich behindern. Die präparative Entmetallierung von Vitamin B₁₂ und seinen Derivaten bleibt somit nach wie vor eine Herausforderung.

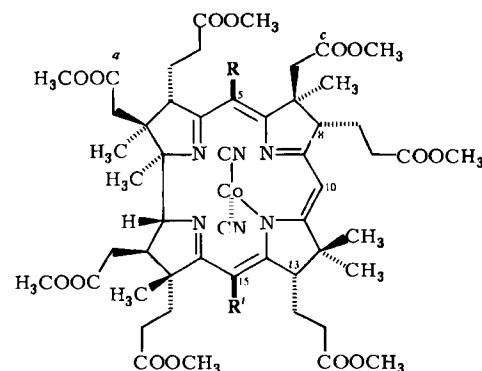
Ein eingegangen am 29. April 1983 [Z 367]

- [1] N. J. Lewis, A. Pfaltz, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 95 (1983) 743; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) Nr. 9.
 - [2] L. Werthemann, Dissertation, ETH Nr. 4097, Juris Druck + Verlag, Zürich 1968, S. 67.
 - [3] a) P. Schneider, Dissertation, ETH Nr. 4819, Juris Druck + Verlag, Zürich 1972, S. 135–141; b) H. Maag, Dissertation, ETH Nr. 5173, Juris Druck + Verlag, Zürich 1973, S. 64–90; A. Eschenmoser, *Pure Appl. Chem. Suppl.* IUPAC Congress, Boston, 1971, 69; c) R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* 25 (1971) 283; *ibid.* 33 (1973) 145; d) D. Jauernig, P. Rapp, G. Ruoff, *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* 354 (1973) 957.
 - [4] E. L. Winnacker, Dissertation, ETH Nr. 4177, Juris Druck + Verlag, Zürich 1968; A. Eschenmoser, *Q. Rev. Chem. Soc.* 24 (1970) 366.
 - [5] C. Nussbaumer, D. Arigoni, *Angew. Chem.* 95 (1983) 746; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) Nr. 9.
 - [6] B. Grüning, A. Gossauer, *Tetrahedron Lett.* 1979, 3497.

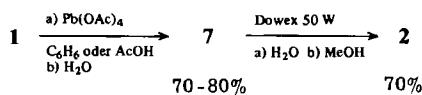
Einfacher Zugang zu 5-Nor-, 15-Nor- und 5,15-Bisnorcobester**

Von *Cornelius Nussbaumer* und *Duilio Arigoni**

Vitamin-B₁₂-Derivate, die in Stellung 5 und 15 demethyliert sind, spielten früher eine wichtige Rolle als Relaissubstanzen bei der Totalsynthese des Vitamins^[1]; zur Zeit kommt ihnen erneut Bedeutung im Zusammenhang mit dem Bildungsmodus natürlicher Corrine und der Wirkungsweise des B₁₂-Coenzyms zu. Der diastereomerenreine 5,15-Bisnorcobester 2 war erstmals aus den 5,15-Dicarbonsäuren hergestellt worden, die bei der KMnO₄-Oxidation von Vitamin-B₁₂-Derivaten in geringer Ausbeute entstehen^[1c,d]; unerwartet bildet er sich auch, als (1:1)-Gemisch mit dem 13β-Epimer, bei Entmetallierungsversuchen von Cobester, wie Lewis et al.^[2] beschrieben. Wir berichten jetzt über eine weitere, stufenweise und präparativ ergie-



	R	R'	UV/VIS λ [nm] (α -Bande, MeOH)
1	CH ₃	CH ₃	582
2	H	H	561
3	H	CH ₃	572
4	CH ₃	H	569
5	CH ₂ OH	CH ₃	576
6	CH ₃	CH ₂ OH	575
7	CH ₂ OH	CH ₂ OH	571
8	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	570



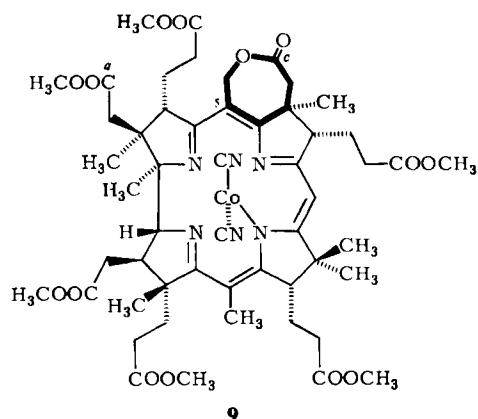
[*] Prof. Dr. D. Arigoni, C. Nussbaumer
Laboratorium für Organische Chemie
der Eidgenössischen Technischen Hochschule
ETH-Zentrum, Universitätstrasse 16, CH-8002 Zürich (Schweiz)

[**] Diese Arbeit wurde von der Sandoz AG, Basel, unterstützt. Wir danken Prof. H. H. Inhoffen für eine größere Menge Cobester.

bige Methode für die Umwandlung **1 → 2**, die auch einen Zugang zum 5-Norderivat **3** und zum 15-Norderivat **4** eröffnet.

Bei Untersuchungen über das Verhalten von Cobester 1 gegenüber Oxidationsmitteln fanden wir, daß 1 mit $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (3 Äquiv. einer $2.4 \cdot 10^{-2}$ M Lösung in Benzol, 24 h, Raumtemp.) zu einem Gemisch von labilen Acetoxymethylverbindungen reagierte, aus dem durch milde Hydrolyse (Aceton/Wasser (1:10), Spur Eisessig, 4 h, Raumtemp.) und Chromatographie an Silicagel die kristallinen monohydroxylierten Verbindungen 5 (11%) und 6 (31%) sowie das ebenfalls kristalline 5,15-Bishydroxymethylderivat 7 (46%) gewonnen wurden. Verwendung von 5 Äquivalenten des Oxidationsmittels in Benzol (40 h, Raumtemp.) und anschließende Methanolyse (2 h Rückfluß) des Rohproduktes ergaben nach chromatographischer Reinigung das kristalline 5,15-Bismethoxymethylderivat 8 (75%). Wird 1 mit $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ im Überschuß in siedendem Benzol umgesetzt, so wird als Folge einer zusätzlichen Oxidation an C-8 ein Gemisch gebildet, aus dem nach Methanolyse neben 8 wechselnde Anteile des c,8-Lactons isoliert werden konnten. Produkte eines elektrophilen Angriffes des Oxidationsmittels an C-10 des Substrates konnten, im Gegensatz zu einem früheren Bericht^[3], nicht nachgewiesen werden.

Jede der drei hydroxylierten Verbindungen 5–7 ließ sich mit Zink in Eisessig bei Raumtemp. zum Ausgangsmaterial 1 reduzieren. Eine erste Strukturzuordnung für die isomeren, monohydroxylierten Verbindungen 5 und 6 wurde anhand bekannter spektroskopischer Daten^[4a,b] durch ¹H- und ¹³C-NMR-Analyse der jeweils bei der Reduktion mit Zink in CH₃COOD entstehenden, regiospezifisch monodeuterierten Cobester-Proben getroffen. Beweisend für die Struktur des 5-Hydroxymethyllderivates 5 und damit auch für die von 6 ist seine leichte Umwandlung (Aceton/0.1 M Phosphatpuffer (1 : 10), pH 8, 4 h, Raumtemp.) in das siebengliedrige Lacton 9, das bei der Reduktion mit Zink in Eisessig die bekannte Cobester-*c*-Säure lieferte. Eine ähnliche Neigung zur Lactonbildung wurde auch bei 7, nicht aber bei 6 festgestellt.



Für die Abspaltung der beiden Hydroxymethylgruppen von 7 erwies sich Dowex 50W als besonders günstig^[5]. Nach der chromatographischen Reinigung entstand das gewünschte 2 kristallin in 70% Ausbeute; laut ¹H- und ¹³C-NMR-Analyse war das Präparat mit höchstens 10% des 13β-Epimers verunreinigt. Analoge Behandlung der monohydroxylierten Verbindungen 5 und 6 führte in ähnlicher Ausbeute zu den epimerenfreien, kristallinen 5-Nor-cobester 3 und 15-Nor-cobester 4. Ähnliche 5- und 15-Nor-B₁₂-Derivate sind schon früher auf umständlicheren, nicht