

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; Fp > 165°C (Zers.), Ausb. 83%.

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

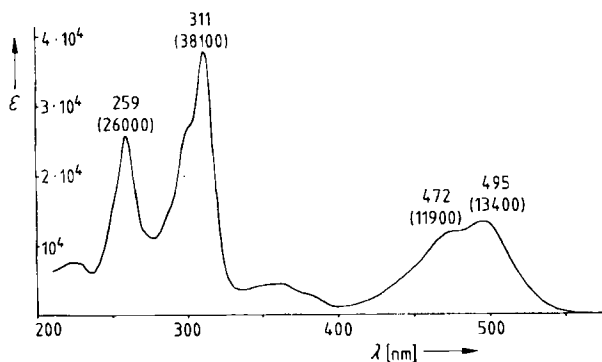


Fig. 1. UV/VIS-Spektrum von 8 in  $\text{CH}_3\text{OH}$ .  $c = 4.55 \cdot 10^{-5} \text{ M}$  in  $\text{CH}_3\text{OH}$ .  $\lambda_{\text{max}} = 259$  ( $\epsilon = 26000$ ), 286 (Sh, 14000), 300 (Sh, 27000), 311 (38100), 346 (Sh, 4200), 360 (4400), 384 (2600), 472 (Sh, 11900), 495 (13400) nm.

NMR- und massenspektroskopisch charakterisiert. 7, nicht aber 6, ließ sich auch unter folgenden Bedingungen glatt entmetallisieren: 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 (entgasteter) 0.1 N Salzsäure)<sup>[4]</sup>).

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

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

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. Salmond, 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 Komplexierung von 8 mit 6 Moläquiv.  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  und NaCl im Überschuß in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (65°C, 0.5 h); Fp = 172°C, Ausb. 56%; vgl. auch [1a], wo das UV/VIS-Spektrum von 6 abgebildet ist; c) 7: I. Felner, 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-Bisnorbester: eine unvorhergesehene Bildungsweise\*\*

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

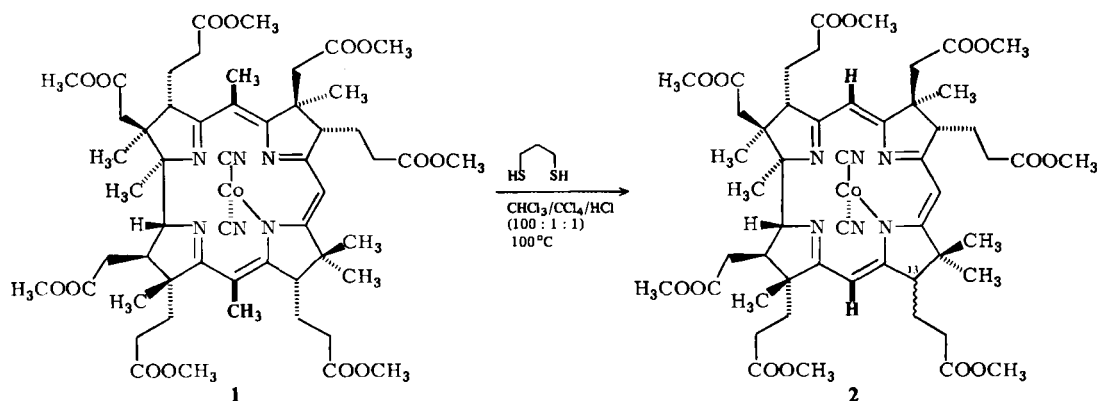
Die Entmetallierung eines  $\text{Co}^{\text{III}}$ -Corrinkomplexes<sup>[1]</sup> hat uns veranlaßt, diese Reaktion auch in der Vitamin-B<sub>12</sub>-Reihe zu versuchen. Zwar ist die Demetallierung mißlungen, doch haben wir dabei eine bemerkenswerte Reaktionsweise des Cobesters (Cobyrinsäure-heptamethylesters) 1<sup>[2]</sup> 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, Ausschluß von Luft) entstanden bei ca. 20°C  $\text{Co}^{\text{II}}$ -Corrinoide (UV/VIS). Unter drastischeren Bedingungen (100°C, 4 d) wurde überraschenderweise nach Rückoxidation mit KCN/Luft ( $\text{Co}^{\text{II}} \rightarrow \text{Co}^{\text{III}}$ ) 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)

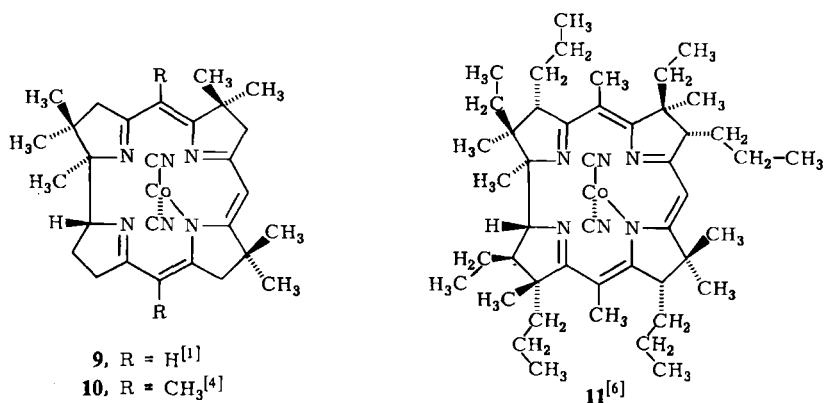
\*\* Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt. N. J. L. dankt der Royal Society, London, für ein Postdoktorat-Fellowship im Rahmen des European Science Exchange Programme.



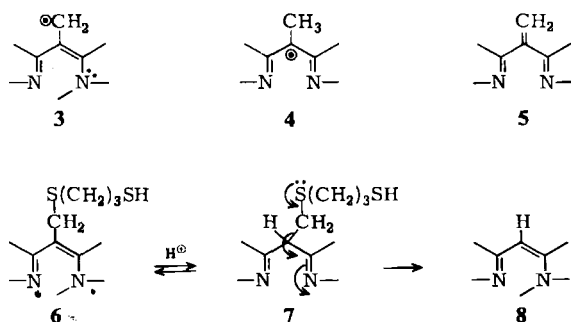
Schema 1. 20.0 mg **1** in 20 mL bei 0°C mit HCl-gesättigtem  $\text{CHCl}_3$  (ca. 1 Gew.-%) + 0.2 mL  $\text{CCl}_4$  + 0.1 mL 1,3-Propanedithiol, entgast ( $-190^\circ\text{C}$ , zweimal) und in geschlossener Ampulle (0.5 Torr) 4.5 d auf  $100^\circ\text{C}$  erhitzt. Rohprodukt in 30 mL  $\text{CH}_3\text{OH}/7$  Vol.-%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  unter Argon 2 d bei  $65^\circ\text{C}$  mit Methanol behandelt (Rekonstitution der Methoxycarbonylgruppen). Chromatographie in Silicagel und dreimalige Kristallisation ( $\text{CH}_3\text{COOCH}_3/\text{Hexan}$ ),  $\text{Fp} = 114^\circ\text{C}$ , Ausb. 56% (experimentelle Details in R. Nussberger, Dissertation, ETH Zürich, in Vorbereitung).

cobester **2** erhalten<sup>[3]</sup>. Die Reaktion ist nur in Gegenwart geringer Mengen  $\text{CCl}_4$  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-,  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren sowie nach dem Massenspektrum (Fast-Atom-Bombardment-Technik) mit dem früher totalsynthetisch erhaltenen<sup>[3a, b]</sup> (1:1)-Kristallisat von 13 $\alpha$ - und 13 $\beta$ -5,15-Bisnorcobester **2** (Spektren siehe <sup>[3]</sup>) identisch.

*exo*-Methylen-Spezies vom Typ **5** auftreten; letztere sind an der  $\text{CH}_2$ -Gruppe elektrophil und sollten mit 1,3-Propanedithiol zu Verbindungen vom Typ **6** reagieren.  $\text{CCl}_4$  scheint die Bildung des notwendigen Oxidationsmittels zu gewährleisten. Der hypothetische Abbau **6**  $\rightarrow$  **7**  $\rightarrow$  **8** entspricht der Umkehrung der Thiomethylierung, über die bei der Cobyräuresynthese die *meso*-Methylgruppen eingeführt wurden<sup>[3b, c, 4]</sup>. Eine Variante und stufenweise Durchführung der Bisdemethylierung von Cobester zum 5,15-Bisnorcobester beschreiben Nussbaumer und Arigoni<sup>[5]</sup>.



Rapp et al.<sup>[3d]</sup> gelang an  $\text{B}_{12}$ -Derivaten die  $\text{KMnO}_4$ -Oxidation beider *meso*-Methylgruppen zu Carboxygruppen;



daraus konnte (in 4% Gesamtausbeute) durch Decarboxylierung und Methanolysis diastereomerenreiner 5,15-Bisnorcobester gewonnen werden, der als Vergleichsprobe in der Vitamin- $\text{B}_{12}$ -Synthese diente<sup>[3b, c]</sup>. Die Demethylierung **1**  $\rightarrow$  **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  $\text{CCl}_4$* , wird Cobester weder demethyliert noch entmetalliert; nach Methanolysen und Chromatographie wurde er als kristallines 13 $\alpha,\beta$ -Gemisch in 70% Ausbeute zurückgewonnen. Die Diskrepanz zwischen Cobester und dem Heptamethyl-corrin **9** in Dekomplexierungsverhalten<sup>[1]</sup> ist nicht durch die *meso*-Methylgruppen bedingt, denn der Nonamethyl-corrincomplex **10**<sup>[4]</sup> wird ebenso leicht wie **9** durch 1,3-Propanedithiol (conc. HCl,  $60^\circ\text{C}$ , 7 h, oder  $\text{CHCl}_3/\text{HCl}$ ,  $20^\circ\text{C}$ , 3 d) entmetalliert. Die Diskrepanz ist auch nicht die Folge der Methoxycarbonylgruppen des Cobesters, denn auch Gossauers Corrincomplex **11**<sup>[6]</sup> konnten wir nicht entmetallieren (1,3-Propanedithiol,  $\text{CHCl}_3$ , *ohne  $\text{CCl}_4$* , HCl,  $70^\circ\text{C}$ , 1 Monat). Diese Befunde stützen die Vorstellung, daß die gegenüber **9** und **10** zusätzlichen Substituenten der natürlichen Corrinole das intermediäre Herausstreifen der Stickstoffatome aus der Molekülebene des Liganden während der Dekomplexierung zusätzlich behindern. Die präparative Entmetallierung von Vitamin  $\text{B}_{12}$  und seinen Derivaten bleibt somit nach wie vor eine Herausforderung.

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-Seyler's 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. Grünig, A. Gossauer, *Tetrahedron Lett.* 1979, 3497.

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

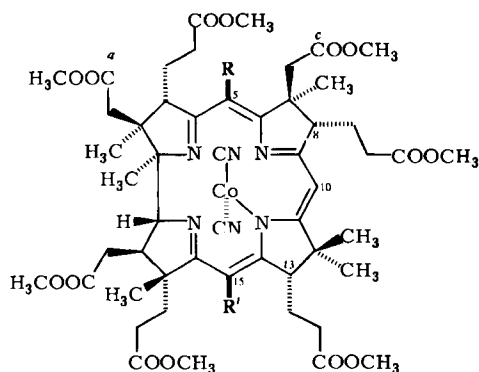
Von Cornelius Nussbaumer und Duilio Arigoni\*

Vitamin-B<sub>12</sub>-Derivate, die in Stellung 5 und 15 demethyliert sind, spielten früher eine wichtige Rolle als Relaissubstanzen bei der Totalsynthese des Vitamins<sup>[1]</sup>; zur Zeit kommt ihnen erneut Bedeutung im Zusammenhang mit dem Bildungsmodus natürlicher Corrine und der Wirkungsweise des B<sub>12</sub>-Coenzym zu. Der diastereomerenreine 5,15-Bisnorcobester 2 war erstmals aus den 5,15-Dicarbonsäuren hergestellt worden, die bei der KMnO<sub>4</sub>-Oxidation von Vitamin-B<sub>12</sub>-Derivaten in geringer Ausbeute entstehen<sup>[1c,d]</sup>; unerwartet bildet er sich auch, als (1:1)-Gemisch mit dem 13 $\beta$ -Epimer, bei Entmetallierungsversuchen von Cobester, wie Lewis et al.<sup>[2]</sup> beschrieben. Wir berichten jetzt über eine weitere, stufenweise und präparativ ergie-

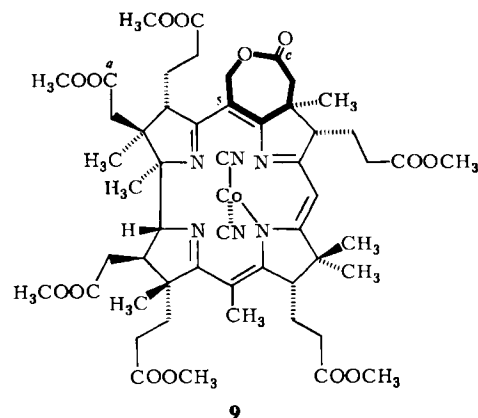
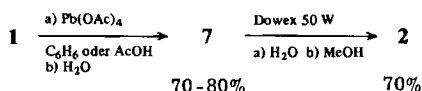
bige Methode für die Umwandlung 1  $\rightarrow$  2, die auch einen Zugang zum 5-Norderivat 3 und zum 15-Norderivat 4 eröffnet.

Bei Untersuchungen über das Verhalten von Cobester 1 gegenüber Oxidationsmitteln fanden wir, daß 1 mit Pb(OAc)<sub>4</sub> (3 Äquiv. einer 2.4 · 10<sup>-2</sup> M Lösung in Benzol, 24 h, Raumtemp.) zu einem Gemisch von labilen Acetoxymethylverbindungen reagiert, 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 Pb(OAc)<sub>4</sub> 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<sup>[3]</sup>, 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<sup>[4a,b]</sup> durch <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Analyse der jeweils bei der Reduktion mit Zink in CH<sub>3</sub>COOD entstehenden, regiospezifisch monodeutierten Cobester-Proben getroffen. Beweisend für die Struktur des 5-Hydroxymethylderivates 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.



	R	R'	UV/VIS $\lambda$ [nm] ( $\alpha$ -Bande, MeOH)
1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	582
2	H	H	561
3	H	CH <sub>3</sub>	572
4	CH <sub>3</sub>	H	569
5	CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub>	576
6	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	575
7	CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> OH	571
8	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	570



Für die Abspaltung der beiden Hydroxymethylgruppen von 7 erwies sich Dowex 50 W als besonders günstig<sup>[5]</sup>. Nach der chromatographischen Reinigung entstand das gewünschte 2 kristallin in 70% Ausbeute; laut <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Analyse war das Präparat mit höchstens 10% des 13 $\beta$ -Epimers verunreinigt. Analoge Behandlung der monohydroxylierten Verbindungen 5 und 6 führte in ähnlicher Ausbeute zu den epimerenfreien, kristallinen 5-Norcobester 3 und 15-Norcobester 4. Ähnliche 5- und 15-Nor-B<sub>12</sub>-Derivate sind schon früher auf umständlicheren, nicht

[\*] Prof. Dr. D. Arigoni, C. Nussbaumer  
 Laboratorium für Organische Chemie  
 der Eidgenössischen Technischen Hochschule  
 ETH-Zentrum, Universitätsstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)

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