

- [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\*\*

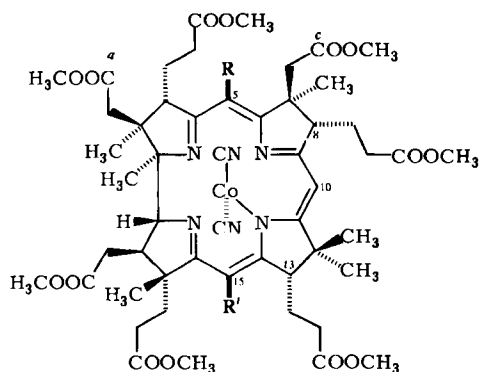
Von Cornelius Nussbaumer und Duilio Arigoni\*

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-

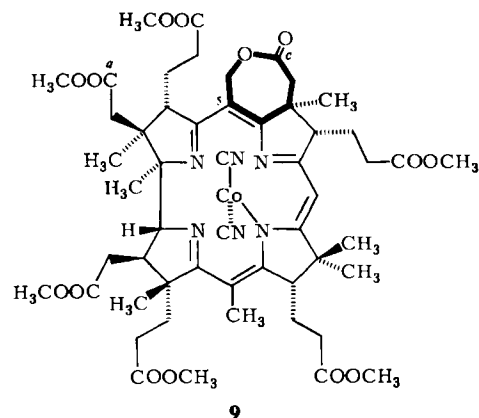
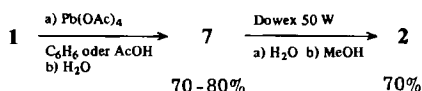
bige Methode für die Umwandlung 1  $\rightarrow$  2, die auch einen Zugang zum 5-Norderivat 3 und zum 15-Norderivat 4 eröffnet.

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.

strukturbeweisenden Wegen hergestellt worden<sup>[1c,d]</sup>. Die gesicherten Strukturen von 3 und 4 bieten nunmehr Grundlage für eindeutige spektroskopische Vergleiche.

Eingegangen am 29. April 1983 [Z 368]

- [1] a) A. Eschenmoser, *Pure Appl. Chem. Suppl.*, IUPAC Congress Boston 1971, 69; b) R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* 25 (1971) 283; *ibid.* 33 (1973) 145; c) D. Jauernig, P. Rapp, G. Ruoff, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 354 (1973) 957; d) H. Maag, Dissertation, ETH Nr. 5173, Juris Druck + Verlag, Zürich 1973.
- [2] N. J. Lewis, R. Nussberger, B. Kräutler, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 95 (1983) 744; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) Nr. 9.
- [3] H. H. Inhoffen, A. Gossauer, K. P. Heise, H. Laas, *Phil. Trans. R. Soc. London B* 273 (1976) 327.
- [4] a) L. Ernst, *Liebigs Ann. Chem.* 1981, 376; b) A. R. Battersby, C. Edington, C. J. R. Fookes, J. M. Hook, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1982, 2265.
- [5] Arbeitsvorschrift 2: 40 mg 7 in 1 mL AcOH/2 mL H<sub>2</sub>O 30 min auf 50°C erwärmen; auf 4 g Dowex 50 W adsorbieren. Harz in 20 mL H<sub>2</sub>O (entgast) 22 h auf 75°C erhitzen; H<sub>2</sub>O durch 20 mL MeOH verdrängen, dann 24 h unter Argon stehen lassen. Neutralisation (4 mL 5proz. NH<sub>3</sub> in MeOH); Eluieren mit wäßriger KCN-Lösung und MeOH. Extraktion mit CCl<sub>4</sub>, Chromatographie (Silicagel, Hexan/Isopropylalkohol/Methanol (5:2:1) + 0.02% HCN), Kristallisation (Methylacetat/Hexan); Ausbeute 26 mg (69%) (weitere experimentelle Details und Daten in C. Nussbaumer, Dissertation, in Vorbereitung).

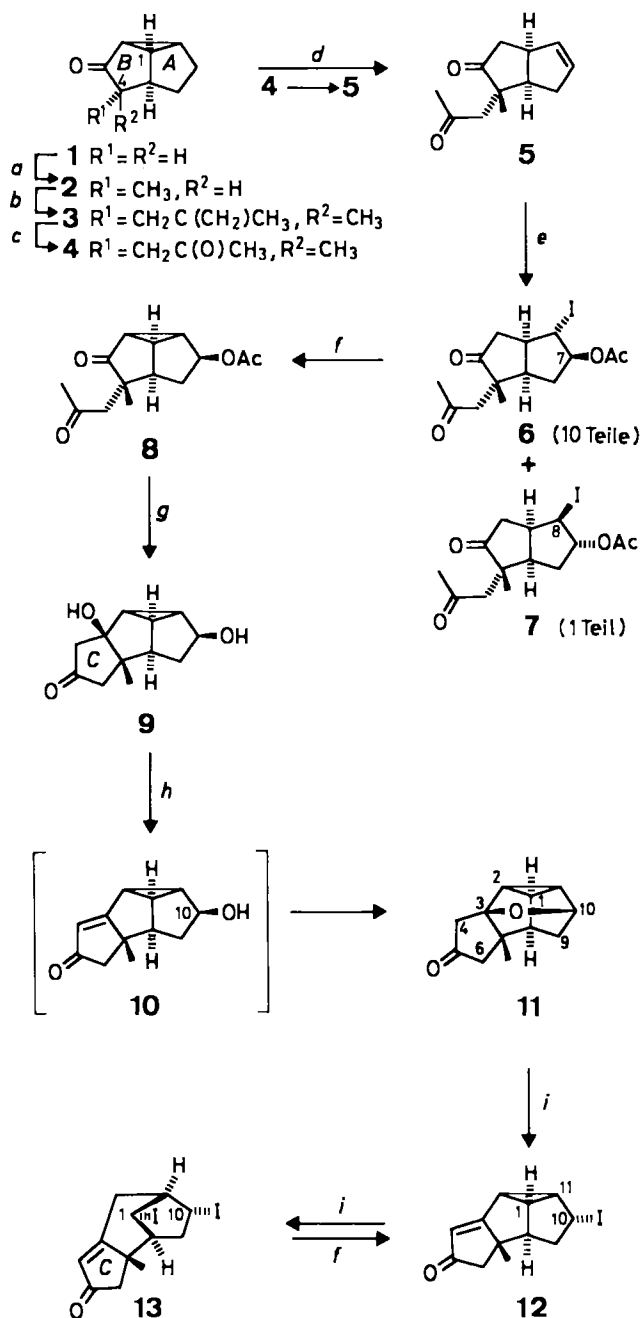
## Synthese und Struktur eines linear *anti*-anellierten Tetracycloundecans, der potentiellen Vorstufe einer Coriolinsynthese

Von Martin Demuth\*, Antonio Cánovas, Eva Weigt, Carl Krüger und Yi-Hung Tsay

Professor Günther O. Schenck zum 70. Geburtstag gewidmet

Ein breit anwendbares Konzept für die Synthese von cyclopentanoiden Naturstoffen basiert auf der Verwendung von Tricyclo[3.3.0.0<sup>2,8</sup>]octan-3-on 1 als zentralem, optisch aktivem Baustein<sup>[1,2]</sup>. Wir wählten nun das Aufbauprinzip AB+C zur Herstellung der Tetracycloundecane 9 und 12 (Schema 1); diese sind Vorstufen zur Synthese von Coriolinen<sup>[1]</sup>. Wichtig für die Aufbausequenz ist die bisher lediglich indirekt nachgewiesene<sup>[3]</sup> *anti*-Anellierung eines dritten Fünfringes an 1. Das Vorliegen der erwünschten Ringverknüpfungen konnte nun durch Röntgen-Strukturanalyse des Folgeprodukts 13 gesichert werden.

Die Alkylierung 2→3 verlief in 86% Ausbeute ebenso einheitlich wie die vorangegangene Methylierung 1→2<sup>[2,3]</sup>. Durch oxidativen Abbau 3→4 (82%) und nachfolgende Isomerisierung 4→5 (60%)<sup>[4]</sup> wurde eine günstige Ausgangslage zur weiteren Funktionalisierung des Ringes A geschaffen. Die Prévost-Addition von Acetylhypoidit an die Doppelbindung von 5 verlief mit gleich hoher Selektivität zu 6 und 7 (10:1) wie in einem analogen Fall<sup>[1,3]</sup>. Nach Rückbildung des Dreiringes (6→8; 77%) gelang die Anellierung des Ringes C (8→9, 11) mit Kalium-*tert*-butylalkoholat in *tert*-Butylalkohol und Toluol bei 80°C. Unterbrach man diese Reaktion nach 5 min, so konnte das primäre Aldolprodukt 9 isoliert werden; Endprodukt nach 12 h war der pentacyclische Ether 11 (93%). Das labile Primärprodukt 9 cyclisiert in Gegenwart von Spuren Basen oder Säuren leicht zu 11, wobei das intermediäre Enon 10 nicht nachgewiesen werden konnte (Modellbetrachtungen



Schema 1. a: NaH, MeI, Tetrahydrofuran, 50°C. b: 3-Chlor-2-methylpropen, KBr, *i*BuOK, *t*BuOH, Toluol, 80°C. c: OsO<sub>4</sub>, NaIO<sub>4</sub>, Dioxan, H<sub>2</sub>O, Raumtemperatur. d: Nafion-TMS (perfluoriertes Trimethylsilylsulfonat-Harz), Toluol, 80°C. e: AcOAg, I<sub>2</sub>, Toluol, Raumtemperatur. f: 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en, Toluol, Raumtemperatur. g: *t*BuOK, *t*BuOH, Toluol, 80°C, 5 min. h: wie g, jedoch 12 h oder TosOH kat., CH<sub>3</sub>OH, Raumtemperatur. i: Iodtrimethylsilan, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Raumtemperatur. Die Numerierung in 10–13 ist in der Coriolinchemie allgemein üblich.

vgl. <sup>[1]</sup>). Da sich 9 und 10 als präparativ nicht nutzbar erwiesen, suchten wir nach einem stabilen Derivat mit ähnlichen Strukturmerkmalen, das leicht aus 11 zugänglich ist. Um den Ether-Ringschluß zu vermeiden, müßte C10 entweder mit Sauerstoff *exo*-substituiert sein oder eine nicht sauerstoffhaltige, leicht modifizierbare Gruppe tragen. Die letztere Variante ließ sich mit Iodtrimethylsilan verwirklichen<sup>[5]</sup>: 11 bildete damit die kristalline Diiod-Verbindung 13 (64%) (Fig. 1). Die Rückbildung des Dreirings (13→12; 72%) gelang mit Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en; somit haben wir erstmals ein stabiles *anti*-anelliertes Tetracycloundecan mit Ring-A-Substitution hergestellt. Als erster Schritt der Ringöffnung 11→13 wird eine Ether-Spaltung durch S<sub>N</sub>2-

[\*] Dr. M. Demuth, Dr. A. Cánovas, E. Weigt  
Max-Planck-Institut für Strahlenchemie  
Stiftstraße 34–36, D-4330 Mülheim a. d. Ruhr  
Prof. Dr. C. Krüger, Dr. Y.-H. Tsay (Röntgen-Strukturanalyse)  
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung  
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-4330 Mülheim a. d. Ruhr