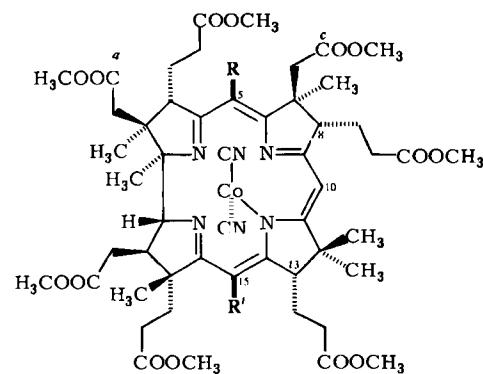


- [1] N. J. Lewis, A. Pfaltz, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 95 (1983) 743; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) Nr. 9.
[2] L. Werhemann, Dissertation, ETH Nr. 4097, Juris Druck + Verlag, Zürich 1968, S. 67.
[3] a) P. Schneider, Dissertation, ETH Nr. 4819, Juris Druck + Verlag, Zürich 1972, S. 135-141; 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.

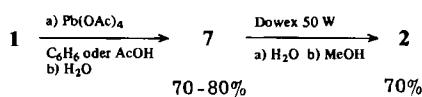
Einfacher Zugang zu 5-Nor-, 15-Nor- und 5,15-Bisnorcobester**

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

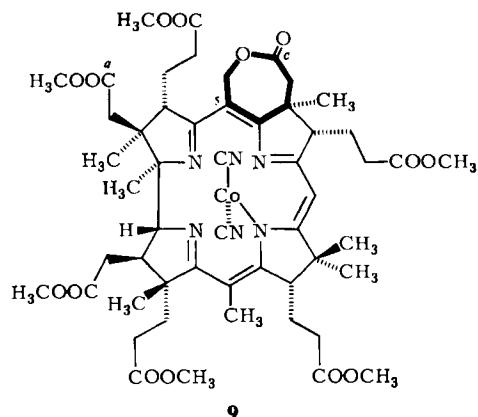


[*] Prof. Dr. D. Arigoni, C. Nussbaumer
Laboratorium für Organische Chemie
der Eidgenössischen Technischen Hochschule
ETH-Zentrum, Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)
[**] Diese Arbeit wurde von der Sandoz AG, Basel, unterstützt. Wir danken
Prof. H. H. Inhoffen für eine größere Menge Cobester.

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

Bei Untersuchungen über das Verhalten von Cobester 1 gegenüber Oxidationsmitteln fanden wir, daß 1 mit Pb(OAc)₄ (3 Äquiv. einer 2.4 · 10⁻² M Lösung in Benzol, 24 h, Raumtemp.) zu einem Gemisch von labilen Acetoxy-methylverbindungen 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-Bishydroxymethyl-derivat 7 (46%) gewonnen wurden. Verwendung von 5 Äquivalenten des Oxidationsmittels in Benzol (40 h, Raumtemp.) und anschließende Methanolysen (2 h Rückfluß) des Rohproduktes ergaben nach chromatographischer Reinigung das kristalline 5,15-Bismethoxymethyl-derivat 8 (75%). Wird 1 mit Pb(OAc)₄ im Überschuß in siedendem Benzol umgesetzt, so wird als Folge einer zusätzlichen Oxidation an C-8 ein Gemisch gebildet, aus dem nach Methanolysen 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-Hydroxymethyl-derivates 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 50 W 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

strukturbeweisenden Wegen hergestellt worden^[1c,d]. 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. Jauerling, P. Rapp, G. Ruoff, *Hoppe-Seylers 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. 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 H₂O 30 min auf 50°C erwärmen; auf 4 g Dowex 50 W adsorbieren. Harz in 20 mL H₂O (entgast) 22 h auf 75°C erhitzen; H₂O durch 20 mL MeOH verdrängen, dann 24 h unter Argon stehen lassen. Neutralisation (4 mL 5proz. NH₃ in MeOH); Eluieren mit wäßriger KCN-Lösung und MeOH. Extraktion mit CCl₄, 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).

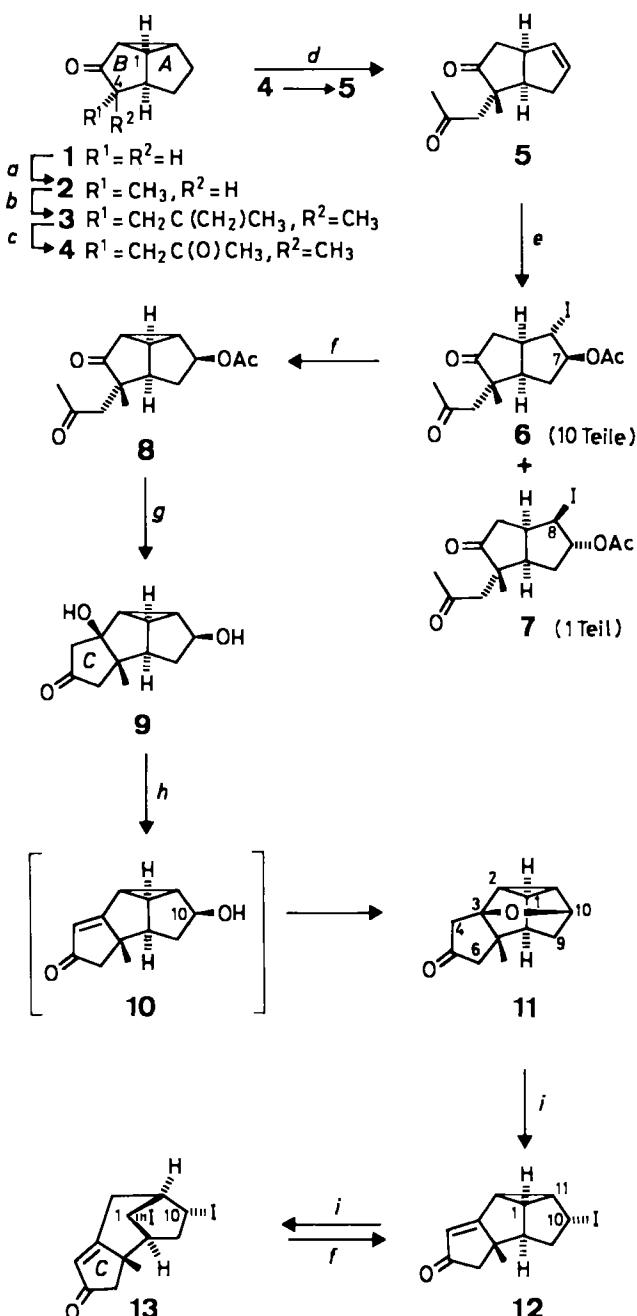
Synthese und Struktur eines linear anti-anellierten Tetracycloundecans, der potentiellen Vorstufe einer Coriolinsynthese

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^{2,8}]octan-3-on **1** als zentralem, optisch aktivem Baustein^[1,2]. Wir wählten nun das Aufbauprinzip AB+C zur Herstellung der Tetracycloundecane **9** und **12** (Schema 1); diese sind Vorstufen zur Synthese von Coriolinen^[1]. Wichtig für die Aufbaussequenz ist die bisher lediglich indirekt nachgewiesene^[3] 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**^[2,3]. Durch oxidativen Abbau **3**→**4** (82%) und nachfolgende Isomerisierung **4**→**5** (60%)^[4] wurde eine günstige Ausgangslage zur weiteren Funktionalisierung des Ringses A geschaffen. Die Prévost-Addition von Acetylhypoiiodat an die Doppelbindung von **5** verlief mit gleich hoher Selektivität zu **6** und **7** (10:1) wie in einem analogen Fall^[1,3]. Nach Rückbildung des Dreirings (**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** cyclisierte in Gegenwart von Spuren Basen oder Säuren leicht zu **11**, wobei das intermediente Enon **10** nicht nachgewiesen werden konnte (Modellberechnungen



Schema 1. a: NaH, MeI, Tetrahydrofuran, 50°C. b: 3-Chlor-2-methylpropene, iBuOK, iBuOH, Toluol, 80°C. c: OsO₄, NaIO₄, Dioxan, H₂O, Raumtemperatur. d: NaF-TMS (fluoriniertes Trimethylsilylsulfonat-Harz), Toluol, 80°C. e: AcOAg, I₂, Toluol, Raumtemperatur. f: 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en, Toluol, Raumtemperatur. g: iBuOK, iBuOH, Toluol, 80°C, 5 min. h: wie g, jedoch 12 h oder TosOH kat., CH₃OH, Raumtemperatur. i: Iodtrimethylsilan, CH₂Cl₂, Raumtemperatur. Die Numerierung in **10**–**13** ist in der Coriolinchemie allgemein üblich.

vgl. [1]). 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^[5]: **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-anellierte Tetracycloundecan mit Ring-A-Substitution hergestellt. Als erster Schritt der Ringöffnung **11**→**13** wird eine Ether-Spaltung durch S_N2-

[*] 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