

УДК 577.16

ПОЛНЫЙ СИНТЕЗ ВИТАМИНА B_{12} **Р. Б. Вудворд*Обсуждены последние стадии полного синтеза витамина B_{12} .

В 1970 г. на Международном симпозиуме по химии природных соединений в Рите мною было сделано сообщение о результатах, полученных в ходе выполнения объединенной программы, одной из целей которой является синтез витамина B_{12} . Эта программа выполняется совместно группами Р. Б. Вудворда в Кэмбридже (США) и А. Эшемозера в Цюрихе (Швейцария), причем обе группы работают в тесном сотрудничестве и достигнутые успехи в равной мере относятся к ним обеим **.

Витамин B_{12} (I) состоит из центральной макроциклической системы, объединяющей четыре пятичленных азотсодержащих гетероциклических кольца с различными боковыми цепями, сходными между собой. Исключение составляет одна цепь, отличающаяся тем, что вместо первичной амидной группы она имеет вторичный амид, соединенный с изопропаноламином, гидроксильная группа которого связана через фосфатную группировку с рибозой и далее с диметилбензимидазолом.

Особенностью молекулы витамина B_{12} является наличие в ее центре атома кобальта, координационно связанного с атомом азота диметилбензимидазола (схема 1).

Родственным витамину B_{12} веществом является природная кобиравая кислота (II), известная также как фактор V_{1a} . Это вещество может быть получено из витамина B_{12} путем отщепления боковой цепи, состоящей из изопропаноламина, фосфата, рибозы и диметилбензимидазола, с образованием свободной карбоксильной группы. Кобиравая кислота имеет макроциклическую систему витамина B_{12} и отличается от него отсутствием специфической боковой цепи.

В 1960 г. был осуществлен частичный синтез витамина B_{12} исходя из кобиравой кислоты.

Таким образом, для завершения полного синтеза витамина B_{12} необходимо было осуществить синтез кобиравой кислоты, что явилось целью настоящей работы (схема 2).

В результате проделанных сложных исследований к середине 1970 г. был осуществлен синтез гептаметилбисноркобиринатата(III), который имеет много общего с кобиравой кислотой. Так, он содержит необходимое макроциклическое ядро с боковыми цепями, весьма близкими к имеющимся в кобиравой кислоте. Полученное вещество содержит различные асимметрические центры, из которых 9 должны находиться в макроциклическом ядре. Синтетический гептаметилбисноркобиринат(III) и образец, полученный расщеплением витамина B_{12} — кристаллические вещества.

* Доклад Р. Б. Вудворда (R. B. Woodward) на VIII Междунар. симп. по химии природных соединений в г. Дели (Индия). Pure Appl. Chem., 33, 145 (1973), сокращенный перевод с англ. В. Б. Спиро и Б. М. Щеймана под ред. В. М. Березовского.

** Предыдущие исследования по синтезу корриновой системы витамина B_{12} отражены в Усп. химии 38, 2016 (1969) и 42, 1524 (1973).

Схема 1

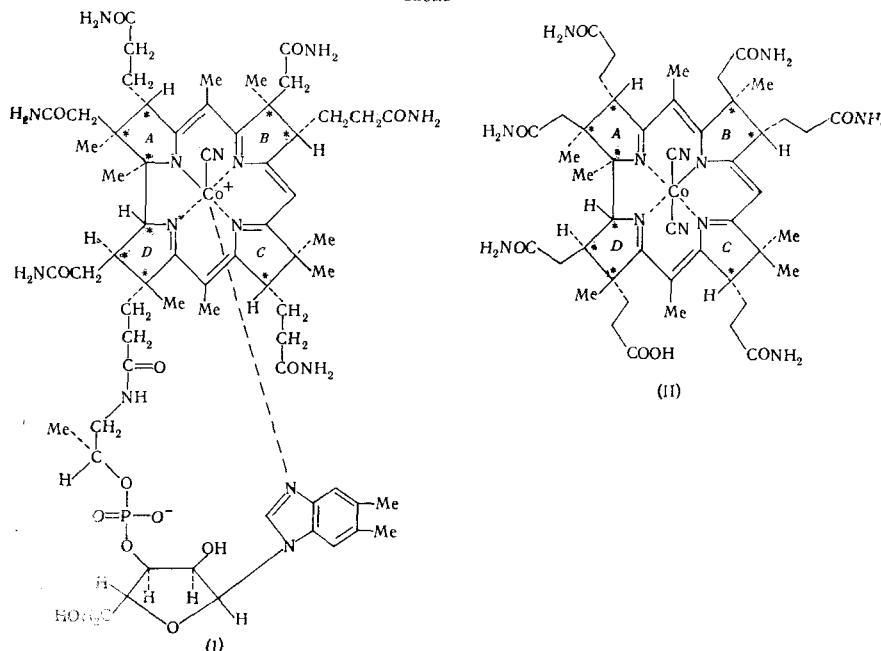
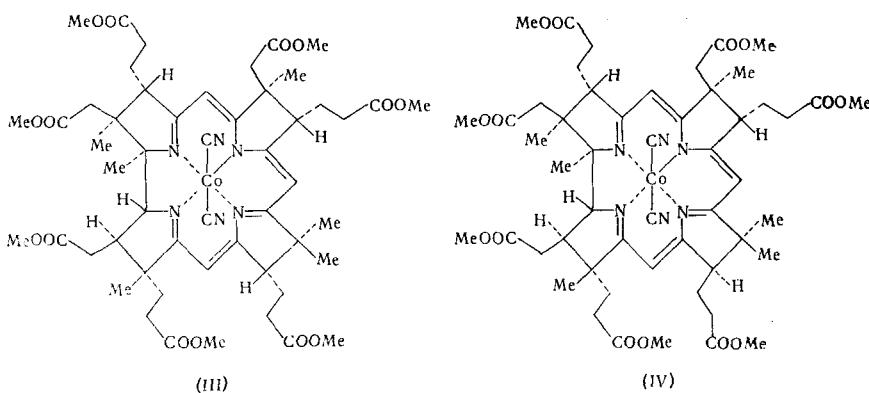


Схема 2



ства с идентичными электронными и ИК-спектрами, однако детальное изучение ПМР-спектров обнаружило некоторое различие между ними.

В той области ПМР-спектра, где появляются резонансные сигналы метильных групп периферических карбометоксильных группировок, можно отметить при всей схожести сигналов одно поразительное отличие: там, где в спектре природного образца имеется один сигнал, в спектре синтетического образца наблюдается сигнал вдвое меньшей интенсивности, и кроме того, появляется новый сигнал, полностью отсутствующий в спектре природного образца. Это различие связано с тем, что синтетический образец является смесью (1:1) двух веществ. Одно из них действительно является нужным гептаметилбисноркобиринатом (III), в то время как другое, названное гептаметилбиснорнеокобиринатом (IV), отличается от соединения (III) иным пространственным расположением

остатка пропионовой кислоты кольца C , т. е. эти вещества являются стереоизомерами, отличающимися конфигурацией одного из многочисленных асимметрических центров у макроциклического ядра. Отсюда следует, что одной из самых больших проблем на последних стадиях синтеза витамина B_{12} является стереохимическая проблема.

Как уже ранее упоминалось, группировку вокруг каждого асимметрического атома углерода получали в нужной ориентации. Однако на последнем этапе синтеза пришлось столкнуться с очень серьезной стереохимической проблемой несколько иной природы. Известно, что в соединениях ряда витамина B_{12} в различных условиях очень легко происходит инверсия пропионовой цепи по трем центрам макроциклического ядра: у C_3 в кольце A , у C_8 в кольце B и у C_{13} в кольце C . Таким образом, возникает проблема возможной потери стереоспецифичности полученных соединений по трем асимметрическим центрам и как следствие — проблема разделения диастереомеров.

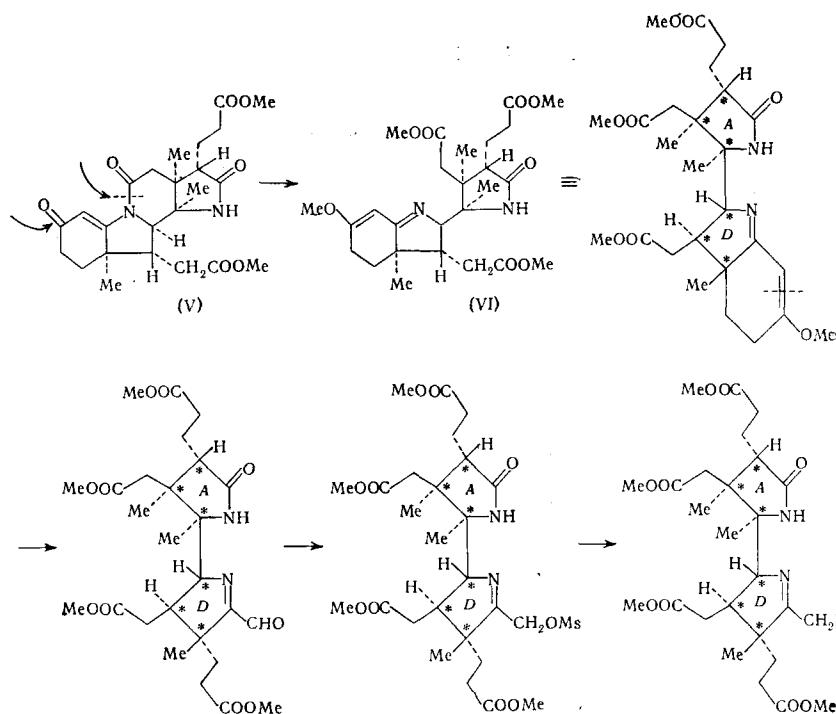
Эта новая стереохимическая проблема связана с тем, что для колец A и B предпочтительна природная конфигурация. В кольце C ситуация иная. На основании теоретических рассмотрений не было особых оснований предпочесть для пропионовой цепи кольца C ту или иную ориентацию. Как будет видно далее, в действительности имеется некоторое предпочтение для «неприродной» конфигурации. В связи с тем, что синтетический гептаметилбисноркобиранат (III) был выделен в виде смеси с нео-изомером (IV), естественно, возникает проблема разделения очень близких по строению веществ.

Между соединениями, которые были получены, и кобиевой кислотой (II), которую надлежало получить для завершения синтеза витамина B_{12} , имеются определенные различия в структуре. Главные из них следующие: в мостиковых положениях у C_{15} и C_5 в гептаметилбисноркобиранате (III) и его аналогах отсутствуют метильные группы, в то время как в кобиевой кислоте (II) они имеются. Таким образом, возникла необходимость разработать пути введения этих недостающих метильных групп. И наконец, кобиевая кислота (II) содержит шесть цепочек с концевыми первично-амидными группами и седьмую — с концевой карбоксильной группой. Синтезированные авторами к середине 1970 г. вещества содержали во всех семи положениях карбометоксильные группы. Предстояло каким-то образом превратить в первично-амидные группы только шесть сложноэфирных групп.

На схеме 1 вкратце приведены последние стадии получения левой, $A-D$ системы, молекулы витамина B_{12} . Исходным веществом в этих модельных синтезах является β -корнорстерон (V), при обработке которого метанолом в присутствии кислоты протекают два процесса, приводящие к продукту, названному гесперимином (VI). Один из них — расщепление шестичленного лактамного кольца молекулой метанола, приводящее к появлению одной из карбометоксильных групп. В то же самое время система, образующаяся по другую сторону от точки расщепления (которая должна быть β -амино- α,β -ненасыщенной карбонильной системой), метилируется с образованием β -метокси- α,β -ненасыщенного имина. Одна из введенных метоксигрупп является необходимой, а другая — лишней.

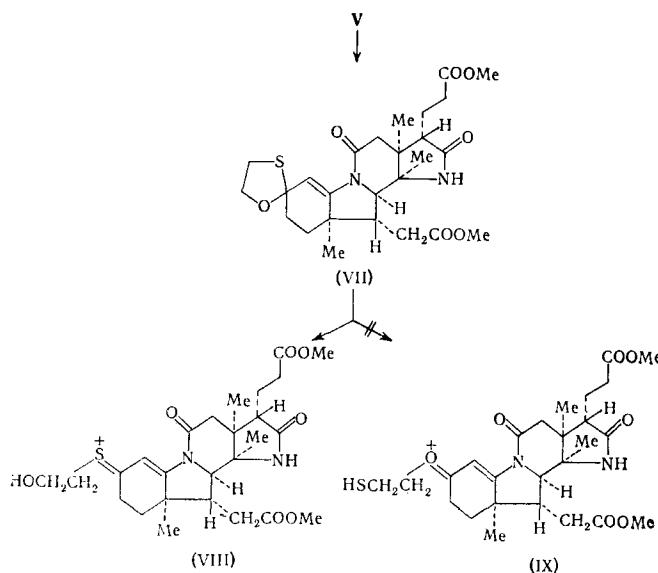
Из рассмотрения схемы 3 видно, что эта вторая метоксильная группа становится частью карбометоксильной группировки пропионатной цепи, связанной с кольцом D . Отсюда ясно, что в данном месте молекулы надо иметь что-то такое, что позволило бы отличать эту цепь от других шести со сложноэфирными группами цепей, связанных с периферической частью молекулы.

Схема 8



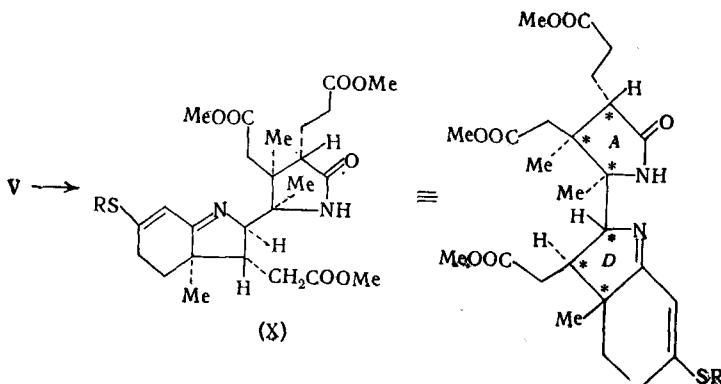
На схеме 3 представлено простое и изящное решение проблемы дифференциации. Карбонильная группа β -корнорстерона (V), на которую указывает стрелка, является частью нескольких необычной системы — β -ациламино- α , β -ненасыщенной карбонильной системы — и в таком по-

Схема 4



ложении она обладает достаточно высокой реакционной способностью. Например, можно получить из соединения (V) гемитиокеталь (VII), в котором карбонильная группа исходного коррнорстера превращена в циклический кеталь с одним атомом серы и одним — кислорода.

Большой интерес представили спектроскопические исследования этого гемитиокетала. Так, при обработке растворов соединения (VII) в метиленхлориде следами трифторуксусной кислоты появляется очень сильное поглощение в длинноволновой области при 388 нм. На основании исследований большого числа родственных соединений удалось установить, что это поглощение связано с необычной системой ациламино- α , β -ненасыщенной тиокетонониевой соли, в которой атом серы заряжен положительно (точнее, в действительности заряд распределен по всей ненасыщенной системе). Особый интерес представляет тот факт, что кислотная обработка соединения (VII) приводит исключительно к расщеплению C—O-связи с образованием сульфониевого соединения (VIII). Спектроскопическое исследование показало полное отсутствие расщепления любой из C—S-связей, которое привело бы к аналогичному веществу, но не сульфониевого, а оксониевого типа (IX). Соединения такого типа были хорошо известны из модельных исследований. Известно, что они должны поглощать в области 325 нм, а в спектрах, снятых после обработки гемитиокетала (VII) кислотой, такое поглощение отсутствовало. Итак, кислота осуществляет строго избирательное расщепление C—O-связи гемитиокетала (VII), что дает возможность сохранить C—S-связь в данном положении при одновременном введении C—O-связи в другой части молекулы. В сущности это было решением проблемы дифференциации.

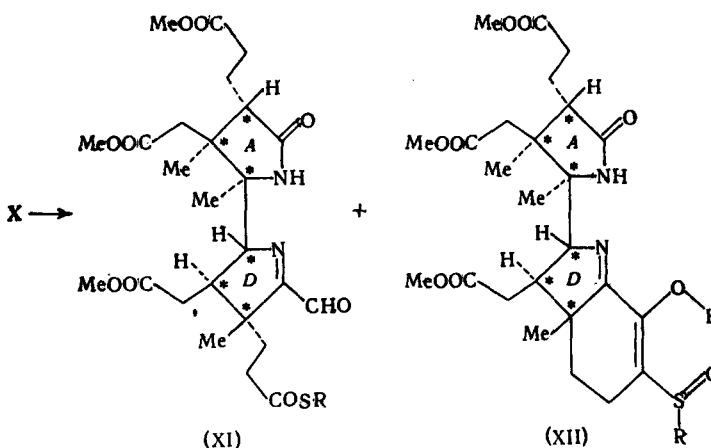


При обработке β -коррнорстера (V) в кислой среде смесью метанола с меркаптаном метанол воздействует на лактамное кольцо, приводя к появлению нужной карбометоксильной группы, в то время как меркаптан атакует α,β -ненасыщенную карбонильную систему с образованием RS-группы (соединение X). Таким образом, в одной реакции каждый из реагентов оказывает свое индивидуальное действие. Примечательно, что даже при крайне малых количествах метанола он расщепляет лактамное кольцо, в то время как меркаптан становится частью ненасыщенной системы. Если формулу соединения (X) изобразить по-иному, подчеркивая родство между этим соединением и левой половиной корриновой системы витамина B₁₂, то видно, что соединение (X) содержит новые карбометоксильную и тиоалкильную группы (последняя присоединена к углерод-углеродной связи). В модельных исследованиях соответствующую C=C-двойную связь озонировали. Полученное вещество содержало по

одну сторону от места расщепления альдегидную группу, а по другую — карбометоксильную.

В случае синтезированных алкилмеркаптоаналогов, естественно, встал вопрос о возможности осуществления простого озонирования ненасыщенного серусодержащего соединения, как это имело место в случае кислородсодержащего соединения. Этот вопрос возник потому, что в отличие от кислорода, атом серы легко окисляется, и если это произойдет, процесс озонирования будет протекать совершенно по-иному.

Совместное действие меркаптанов и метанола на β -корнорстерон (V) является общей реакцией, которая может быть осуществлена почти с любым меркаптаном. Были получены аналоги с $R=Et, Me, CMe_2$ и $PhCH_2$ действием соответствующего меркаптана, метанола и кислоты на β -корнорстерон с последующим их озонированием в метаноле при -90° .



В каждом случае все вещества претерпевали частичное расщепление с образованием альдегидотиоэфира (XI), являющегося продуктом прямого разрыва $C-C$ -связи с расположением кислорода с любой стороны от места разрыва. Но во всех этих случаях имело место образование вторичного продукта несколько необычной структуры, β -окси- α,β -ненасыщенного сульфоксида (XII), в котором сама сера, несомненно, окислена. Имеется много интересных данных об этом вторичном продукте и его образовании. Например, ясно, что сера окисляется не первой, поскольку из этих алкилмеркаптосоединений получали соответствующие инертные к озону сульфоксиды. Было показано, что при переходе от $R=Et$ к $R=PhCH_2$ в вышеприведенном ряду значений R количество нужного продукта, альдегидотиоэфира (XI), увеличивается, а количество вторичного продукта, окисисульфоксида (XII), уменьшается. В случае этилмеркаптопроизводного (X, $R=Et$) выходы альдегидотиоэфира (XI) и окисисульфоксида (XII) почти одинаковы; в случае бензилмеркаптопроизводного (X, $R=CH_2Ph$) альдегидотиоэфир (XI) образуется с выходом около 65%, а окисисульфоксид (XII) — только с 15%-ным выходом, что практически вполне приемлемо.

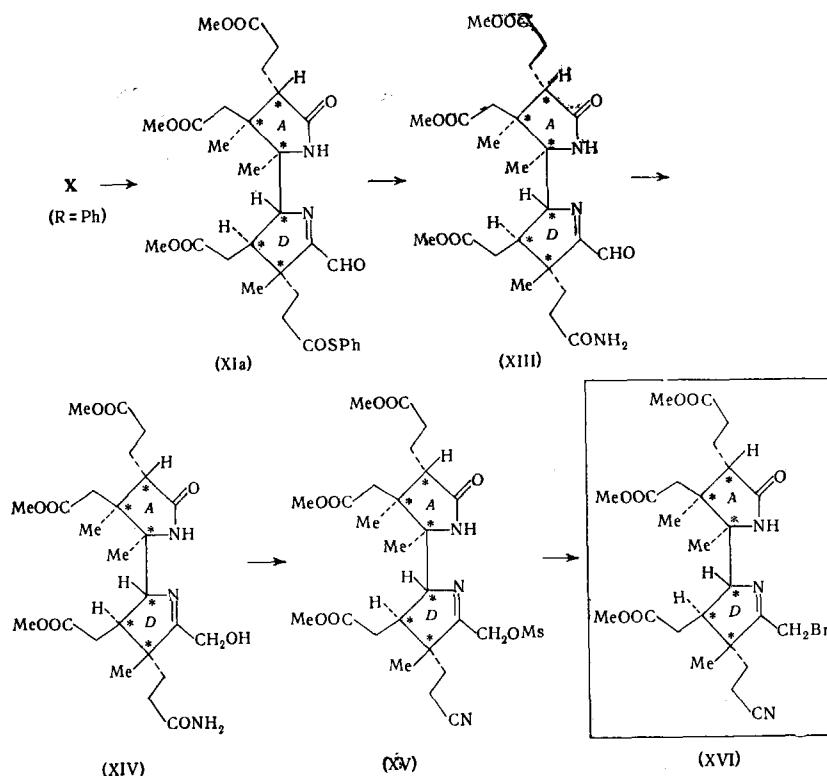
Вероятно, можно подобрать такую группировку R , при которой данный процесс будет осуществляться еще лучше. Действительно, в случае фенильной группы, которую вводят в корнорстерон (V) реакцией тиофенола в метаноле в присутствии хлористого водорода, озонирование фенилтиопроизводного (X, $R=Ph$) протекает гладко с образованием только альдегидотиоэфира (XIa). Если озонирование осуществляли не в строго определенных условиях, то наблюдали образование и других продуктов.

Обычно принято считать, что тиоэфиры значительно более реакционноспособны, чем соответствующие окси-аналоги, однако это, по-видимому, не всегда так. В отношении гидролитического действия кислородсодержащих оснований реакционная способность тиоэфиров и их окси-аналогов почти одинакова. Что касается кислотного гидролиза, то тиоэфиры к нему более устойчивы, чем их окси-аналоги. Совсем другая картина в случае азотистых оснований. Оказывается, что тиоэфир подвергается действию азотистого основания намного легче, чем кислородсодержащий аналог.

При действии жидкого аммиака на фенилтиоэфир (XIa, R=Ph) почти количественно образуется первичный амид, т. е. осторожная замена тиофенильной группировки аммиаком протекает с образованием альдегидоамида (XIII).

При восстановлении альдегидоамида (XIII) NaBH₄ образуется соответствующий первичный карбинол (XIV), оксигруппу которого превращают в мезилат (XV) обработкой ангидридом метансульфоновой кислоты в присутствии пиридиния при ~0°. Особый интерес представляет использование метансульфонового ангидрида (кристаллическое вещество) вместо обычно применяющихся метансульфонилхлорида и бромида. Как было показано в модельных опытах, в случае применения метансульфонилхлорида образующийся мезилат имеет тенденцию к обмену с ионом хлора с образованием хлорида, причем этот процесс протекает достаточно быстро. В случае применения метансульфонового ангидрида эти усложняющие реакцию факторы отсутствуют и процесс протекает очень гладко. Мезилирование первичной гидроксильной группы сопровождается другой ожидаемой реакцией, а именно, дегидратацией первичной амидной группы в нитрильную.

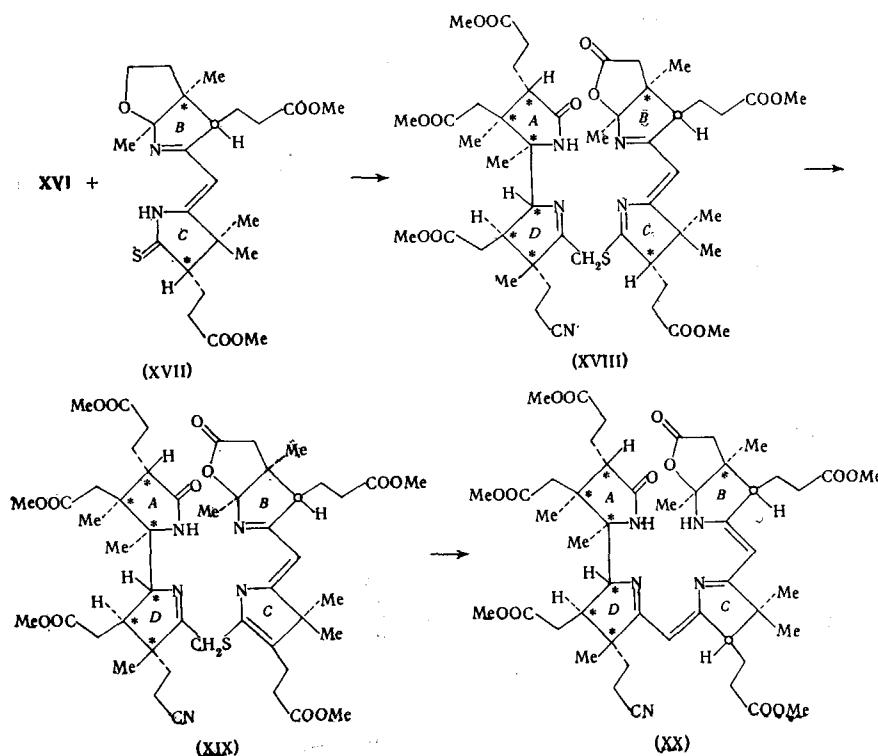
Схема 5



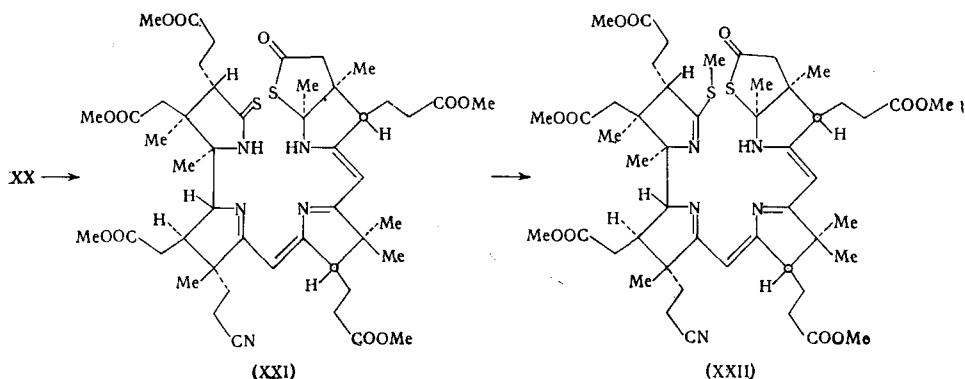
Последняя стадия заключалась в замене мезильной группы на бром действием LiBr в диметилформамиде (ДМФ). Получением кристаллического бромнитрила (XVI) был завершен синтез левого, *A/D* компонента, корриновой системы витамина B_{12} с нужными заместителями с определенным стереохимическим расположением у каждого из шести асимметрических центров и с различными группами на концах цепи с пропионовонитрильной группой, связанный с кольцом *D* в противоположность эфирным группам на концах трех других цепочек (схема 5).

В продолжение синтеза левую половину (компонент *A/D*) молекулы витамина B_{12} конденсируют с правым *B/C*-компонентом, названным тиодекстролином (XVII), кристаллическим веществом, которое является смесью двух веществ, отличающихся конфигурацией у асимметрического центра кольца *B*. В одном из них цепочка пропионового эфира расположена над плоскостью молекулы, в другом — под плоскостью. Изомеры могут быть разделены, однако в этом нет необходимости, поскольку на последующих стадиях группировки у этого центра легко эпимеризуются — это еще пример решения одной из специфических стереохимических проблем, возникавших на последних стадиях синтеза. Конденсация тиодекстролина (XVII) с цианбромидом (XVI) протекает количественно в присутствии *трет*-бутилата калия. Тиоамидная группа ионизирована, и сильно нуклеофильный сульфидный атом затем реагирует с CH_2Br -группой с замещением атома брома и образованием тиоэфира типа I (XVIII). Тиоэфир типа I склонен к изомеризации, при которой $\text{C}=\text{N}$ -связь превращается в $\text{C}=\text{C}$ -связь, с образованием тиоэфира типа II (XIX) (схема 6).

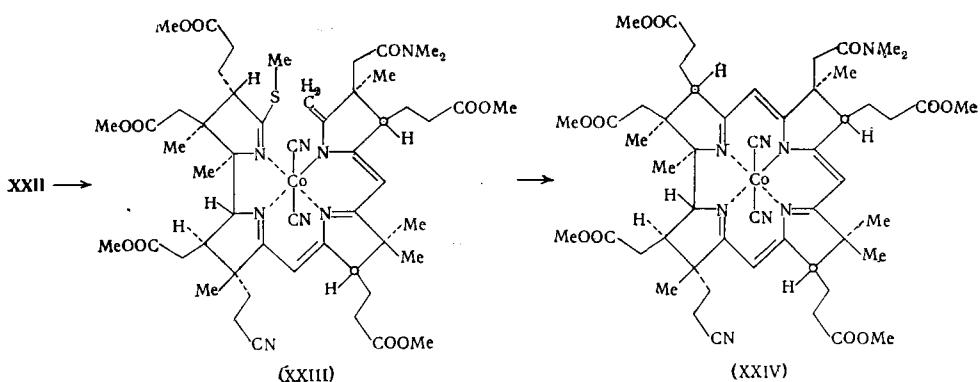
Схема 6



Итак, соединение обеих половин молекулы было осуществлено через атом серы, который затем удаляли, а обе части молекулы оказывались связанными через атом углерода. Так делалось потому, что все попытки построения непосредственной С—С-связи между двумя молекулами с помощью бимолекулярных реакций оказались безуспешными. Удаление серы было осуществлено действием *трист-β-цианэтилфосфина* и CF_3COOH в сульфолане или в нитрометане. Протекающий гладко процесс завершается соединением обеих половин молекулы — *A/D* и *B/C* — углерод-углеродной связью в вещество, названное цианокорригенолидом (XIX) (такое название было дано этому веществу в надежде, что настанет день, когда оно будет превращено в коррин).



Далее было осуществлено важнейшее превращение для всех дальнейших стадий синтеза, а именно, превращение лактам-лактона в соответствующее дитиосоединение (XXI): лактамная группировка превращается в тиолактамную и лактонная — в тиолактонную. Оба эти превращения осуществляют действием на цианокорригенолид P_2S_2 в растворе толуола в присутствии γ -николина. При правильно подобранных условиях образования дитиосоединения (XXI) протекает очень гладко. Исходя из соединения (XXI) можно представить себе два альтернативных пути дальнейшей работы. Первой стадией на первом из этих путей является превращение тиолактама в соответствующее S-метилпроизводное (XXII), это очень легко и быстро удается осуществить благодаря использованию триметилоксонийфторбората, который метилирует тиолактамную группировку, не затрагивая больше ни одного положения в этой достаточно сложной молекуле.



Затем следуют две очень важные стадии. Первая из них состоит в раскрытии тиолактонного кольца диметиламином. Диметиламин в метаноле при комнатной температуре размыкает тиолактонное кольцо с образованием соединения с диметиламидной группой; и далее, по другую сторону от места разрыва связи удаляется сера, а метильная группа превращается в экзоциклическую метиленовую группу. Лактонная или тиолактонная группировки в этом ряду очень устойчивы; раскрытие циклов, например, кислородсодержащими основаниями, требует большого избытка основания, а выделить образующиеся вещества невозможно: отделение их от большого избытка оснований повлечет за собой реакцию раскрытия цикла. Диметиламин уникален тем, что он очень гладко раскрывает цикл, приводя к устойчивому диметиламиду, содержащему важную для синтеза экзоциклическую метиленовую группу. Одна из проблем, возникающих на данном этапе, заключается в том, что экзоциклическое положение двойной связи в образующемся продукте не является стабильным: любые равновесные условия приведут к эндоциклическому соединению, содержащему метильную группу, соединенную с кольцом *B*, и которое будет бесполезным для дальнейшего синтеза. После раскрытия тиолактонного кольца и проведения ряда других превращений, полученное экзоциклическое метиленовое соединение непосредственно превращают в соответствующий кобальтовый комплекс (XXIII). В многочисленных экспериментах по образованию кобальтовых комплексов этого и других соединений авторы нашли, что кобальт является исключительно эффективным катализатором для деструкции полученных соединений. Однако было установлено, что безводные галогениды кобальта — хлористый или иодистый кобальт — в тетрагидрофуране (ТГФ) обладают способностью гладко образовывать кобальтовые комплексы этого и других родственных соединений.

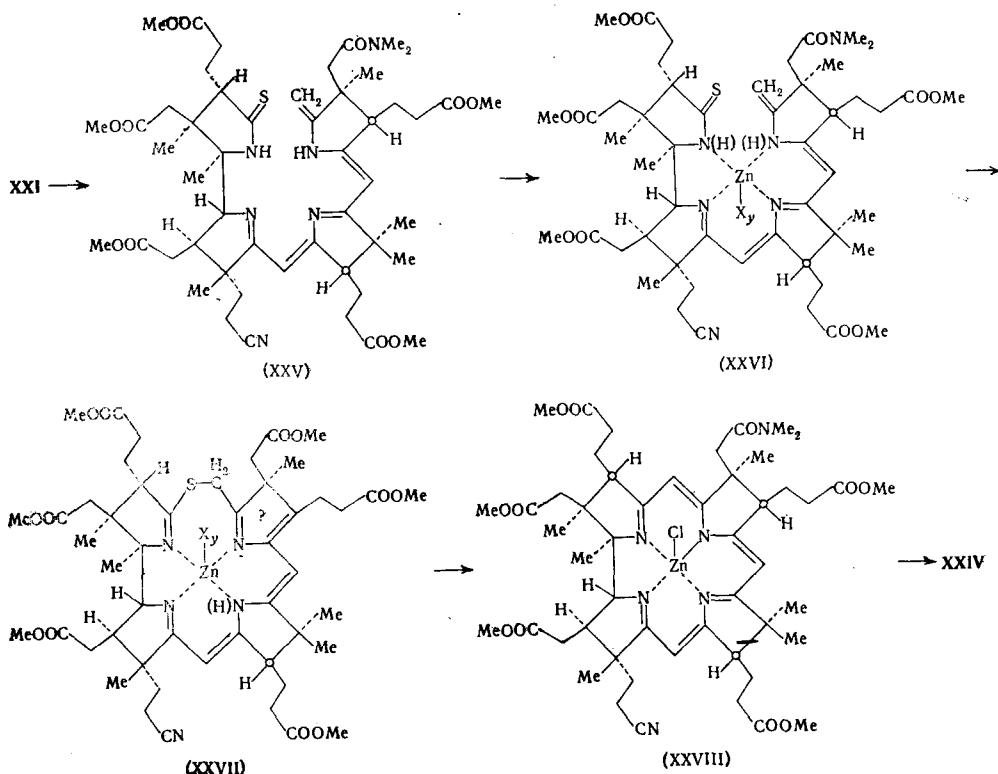
Что касается получения кобальтовых комплексов, то в литературе по неорганической химии часто упоминается, что животный уголь является хорошим катализатором для их синтеза. По-видимому, и в общеизвестном методе с применением животного угля, и в используемом в данной работе с галогенидами кобальта в ТГФ, очень важным катализатором для реакции получения кобальтового комплекса является ион галогена.

В полученном кобальтовом комплексе (XXIII) имеется все необходимое для решающей циклизации — получению требуемой макроциклической системы. При этом превращении (XXIII→XXIV) связь между терминальным углеродным атомом экзоциклической метиленовой группы и соответствующим углеродным атомом кольца *A* осуществляется реакцией замещения метилтиогруппы. Следует отметить, что атом кобальта не только необходим в конечном соединении, но он удерживает определенным образом отдельные фрагменты, чем облегчает реакцию циклизации, которая протекает с высоким выходом в различных условиях. Одним из лучших методов является использование диазобициклоонана в диметил-ацетамиде как растворителе при 60° в течение нескольких часов. Это ведет к гладкой циклизации с замещением метилтиогруппы и образованием необходимой углерод-углеродной связи. Таким образом, была получена полная макроциклическая система коррина, которой дали название, родственное витамину *B*₁₂ — *abdeg*-пентаметиловый эфир-*c*-диметиламид, β -нитрил-бисноркорриновая кислота (XXIV).

Рассматриваемый метод синтеза соединения (XXIV) был разработан в Кэмбридже. В Цюрихе для получения соединения (XXIV) был предложен альтернативный метод, основанный на синтезе промежуточных не содержащих металла корринов. Первая стадия этого метода заключает-

ся в гладком раскрытии тиолактонного кольца соединения (XXI) при действии диметиламина (см. схему 7).

Схема 7



В результате реакции получается соединение (XXV), содержащее диметиламидную и эзоциклическую метиленовую группировку. Следующая стадия синтеза состоит в получении из соединения (XXV) цинкового производного (XXVI), структура которого не была полностью установлена, хотя известно, что цинк находится в центре немакроциклического соединения и, несомненно, он играет такую же роль, как кобальт в предыдущем методе, стягивая линейную молекулу в конфигурацию или конформацию благоприятную для циклизации. Следующей операцией является окисление. При действии иода в метаноле образуется соединение (XXVII), содержащее тиоэфирную C—S-связь. Одним из возможных вариантов является галогенирование эзоциклической метиленовой группы с последующим замещением атома иода в образовавшейся CH_2I -группе на нуклеофильную серу с образованием тиоэфирной группировки. Этот процесс приводит к системе, очень напоминающей ту, которая получалась при соединении фрагментов A/D и B/C кольцами D и C. Теперь, когда соединяются кольца A и B, возникает сходная ситуация. Сначала мостик между кольцами A и B образуется C—S-связью, а затем на следующей стадии после удаления цинка, вытеснение серы осуществляется трифенилfosфином или три- β -цианэтилфосфином в присутствии трифтормуксусной кислоты в ДМФА. Таким образом, достигается образование углерод-углеродной связи и получение корриновой системы (соединение XXVIII). В этот момент вводят цинк, просто как средство, облегчающее очистку продукта. На следующей стадии цинк удаляют обработкой этого соединения кислотой и заменяют его на кобальт, таким же путем, как и преж-

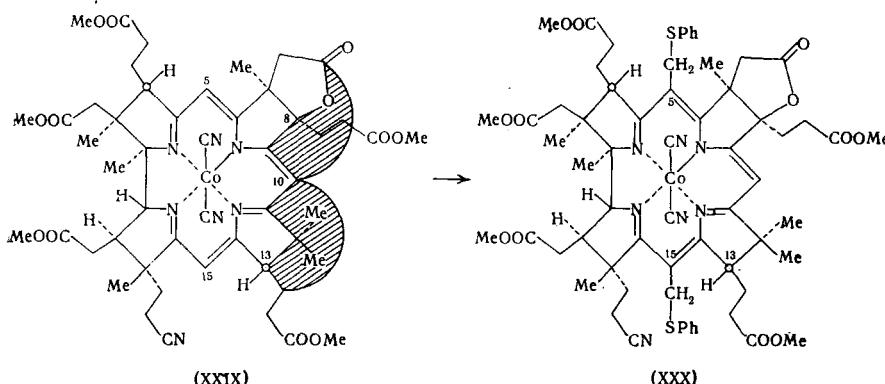
де, а именно использованием хлорида кобальта в ТГФ. Полученное соединение (XXIV) полностью идентично соединению, образующемуся при циклизации, катализируемой основаниями, по первому методу.

Оба пути получения корриновой системы протекают примерно с одинаковым общим выходом, однако первый метод более предпочтителен, так как несмотря на его большую сложность, он относительно легче воспроизводим.

Следует отметить, что ряд проведенных реакций синтеза корринового соединения может сопровождаться инверсией в большей или меньшей степени одного или нескольких асимметрических центров. Необходимо подчеркнуть, что нитрилы, полученные при вышеописанных циклизациях, представляют собой смесь стереоизомеров, отличающихся по конфигурациям центров (см. XXII и др.), отмеченных кружочками.

Большую роль во всех дальнейших исследованиях сыграло использование для очень сложного разделения веществ исключительно эффективной жидкостной хроматографии под высоким давлением или жидкость-жидкостной хроматографии. Инструментально эти методы очень просты и в самое ближайшее время делаются совершенно необходимыми в химических лабораториях. На хроматограммах для типичной смеси корринов, полученной циклизацией в условиях основного катализа, имеются три пика, а по окислительному методу кроме них еще два.

Как установлено, диметиламидная группа соединения (XXIV) оказалась весьма необходимой для проведения последующей реакции окисления: при использовании иода в уксусной кислоте диметиламид (XXIV) превращается в лактон (XXIX):



Амидная группа участвует в окислительном процессе, образуя новую $C-O$ -связь. Амид, с его атомом азота в качестве нуклеофильной уходящей группы, облегчает данную реакцию, которая с соответствующим эфиром не идет. Из рассмотрения строения соединения (XXIX) видна необходимость наличия лактонной группировки. В этом соединении положение 10 оказывается окруженным объемными заместителями и становится практически недоступным для атаки каким-либо реагентом — это очень важно для селективного введения заместителей — метильных групп в положения 5 и 15.

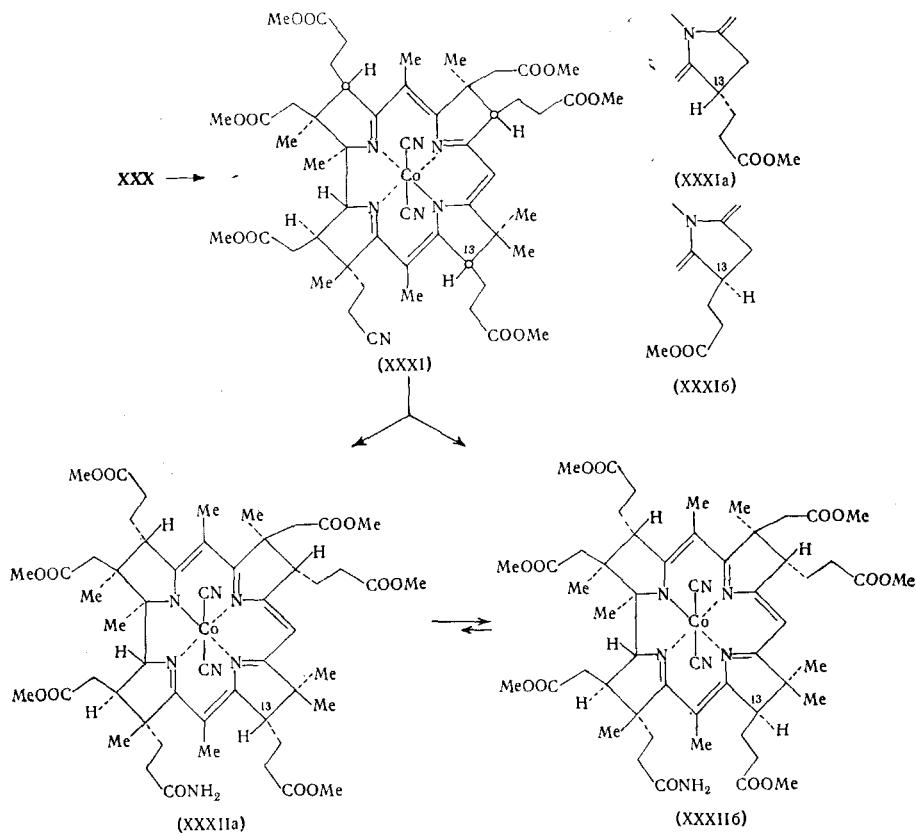
При обработке лактона (XXIX) хлорметилбензиловым эфиром в сульфолане при $75-80^\circ$ в течение нескольких часов реагент вступает в положения 5 и 15. Первоначальным заместителем в одном или двух положениях является, вероятно, бензилоксиметильная группа, однако выделяемая в ходе реакции кислота расщепляет эту группу с образованием хлорметильной группировки. Далее, без выделения при действии тиофе-

нола CH_2Cl -группы превращают в CH_2S -фенильные и получают 5,15-бис-фенилтиометильное производное (XXX).

Получение соединения (XXX) особенно важно на более ранних, а не заключительных стадиях синтеза, так как введение такой объемной группы позволяет легко отделить этот продукт реакции от исходного и моноалкилированного соединения путем хроматографирования на колонках. Затем бис-(фенилтиометильное) производное (XXX) превращают в соединение с метильными группами в положениях 5 и 15 путем обработки никелем Ренея. Кроме разрыва $\text{C}-\text{S}$ -связи и превращения фенилтиометильной группы в метильную, происходит восстановление $\text{C}-\text{O}$ -связи лактона с образованием свободной карбоксильной группы. Этерификация последней диазометаном приводит к эфирной группе и получению *abcdeg*-гексаметилового эфира f -нитрила — кобириновой кислоты (XXXI).

После введения метильных групп в мезо-положения полученный продукт представляет собой смесь стереоизомеров, которую разделяют на ряд фракций путем жидкость-жидкостного хроматографирования под высоким давлением. Одна из фракций состоит из двух соединений: *abcdeg*-гексаметилового эфира f -нитрила кобириновой кислоты (XXXIa) и соответствующего нео-соединения (XXXIb), различающихся конфигурацией пропионовой цепи у C_{13} (схема 8).

Схема 8

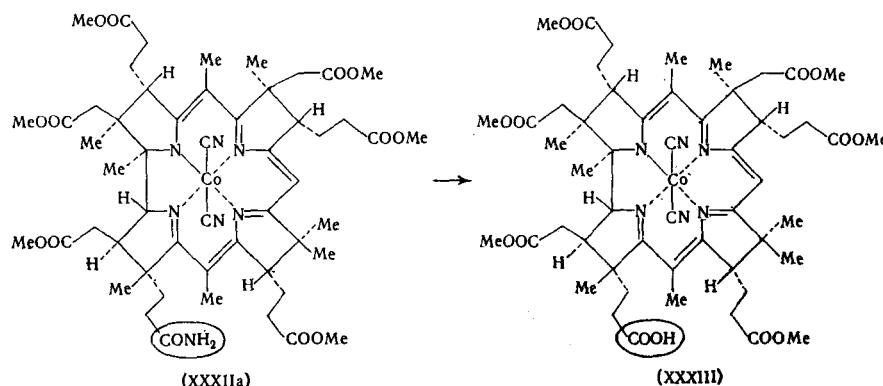


Нитрилы (XXXI) в виде неразделенной смеси стереоизомеров (XXXIa и XXXIb) были превращены в соответствующий первичный амид (XXXII) при действии концентрированной серной кислоты; при этом происходит лишь очень незначительная деструкция корринового ядра. Наряду с пре-

вращением нитрила в первичный амид, процесс сопровождается установлением равновесия пропионовой цепи у C_{13} (т. е. между нормальным XXXIIa и нео-соединением XXXIIb) независимо от того, исходят ли из чистого нормального нитрила (XXXIa) или чистого нео-соединения (XXXIb). При гидратации нитрильной группы под действием серной кислоты полученный продукт (XXXII) представляет собой равновесную смесь двух первичных амидов в соотношении: 28% амида природного ряда (XXXIIa) и 72% амида неприродного ряда (нео-изомера XXXIIb). Эти стереоизомерные амиды могут быть легко разделены путем хроматографирования под высоким давлением. *abcdeg*-Гексаметиловый эфир β -амида кобириновой кислоты (XXXIIa) природного ряда является кристаллическим, хорошо охарактеризованным соединением; он оказался идентичен с β -амидом, полученным синтетическим путем из витамина B_{12} . Вначале энергичным метанолизом витамина B_{12} получают гептаметилкобиринат, соединение, содержащее карбоксиметильные группы на концах всех семи боковых цепей. При аммонолизе гептаметилкобирината, содержащего четыре остатка эфиров пропионовой кислоты, в средних условиях получается смесь всех четырех пропиоамидов. Используя хроматографию под высоким давлением, очень легко разделить эти четыреmonoамида и выделить β -амид (XXXIIa).

Оба вещества — β -амид, полученный в данной работе, и β -амид, полученный из витамина B_{12} , полностью идентичны по хроматографическому поведению, УФ-спектрам и спектрам циркулярного диэлектризма*. Они образуют идентичные формы кристаллов.

Полученный β -амид (XXXII) был превращен в соответствующую β -карбоновую кислоту. В данном случае это превращение необходимо было провести без гидролиза шести эфирных группировок, имеющихся в молекуле. Использование для дезамидирования азотистой кислоты или ее производных оказалось неэффективным, так как оказалось, что корицновое ядро исключительно легко нитрозируется в положение 10.

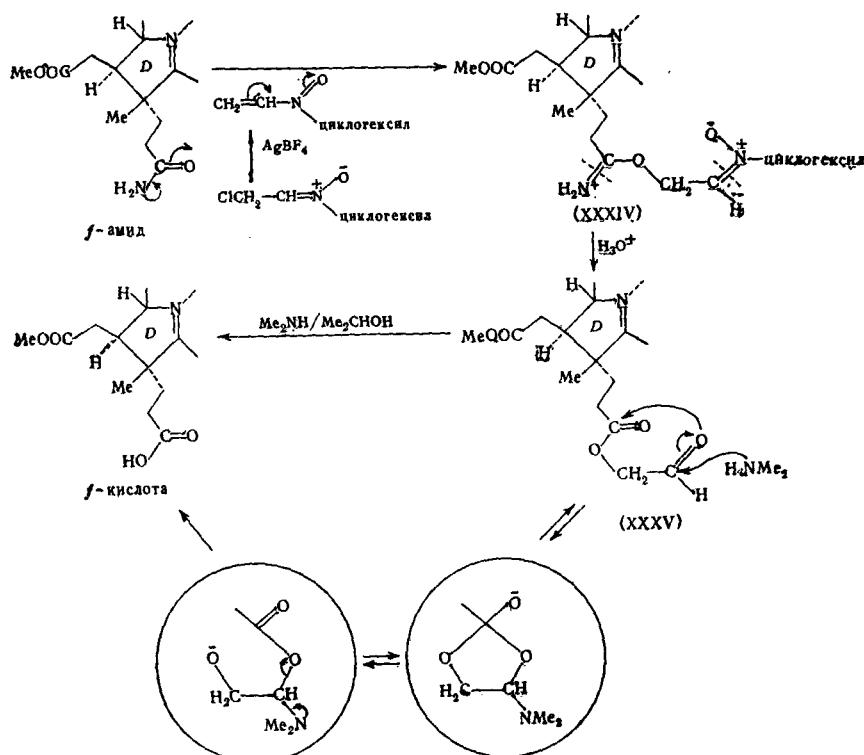


В Цюрихе Эшленмозер с сотр. разработали метод селективного превращения β -амида в β -кислоту (на схеме 9 изображена только соответствующая часть молекулы β -амида — кольцо D , пропионовая цепь и β -амидная группировка).

В этом методе под действием циклогексиленитронного производного хлорацетальдегида в присутствии фторбората серебра β -амид образует исключительно высоко реакционноспособное электрофильное соедине-

* Вскоре после настоящего сообщения для синтетического и природного β -амидов были получены идентичные спектры ПМР (Dr. Englert; Roche, Basel).

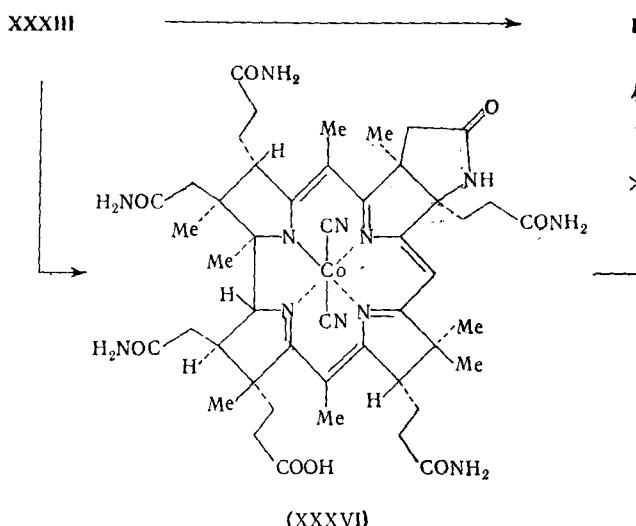
Схема 9



ние (XXXIV). Затем очень слабая кислота гидролизует в полученном промежуточном соединении (XXXIV) обе C—N мультиплетные связи, т. е. иминоэфирный азот элиминируется и образуется эфирная группировка, а нитронная группировка превращается в соответствующий альдегид. Таким образом, действие очень разбавленной кислоты на соединение (XXXIV) приводит к альдегидроэфиру (XXXV). При действии на последний диметиламином в изопропаноле гладко образуется *f*-кислота. Диметиламин атакует преимущественно альдегидную, но не эфирную группу и затем, весьма вероятно, происходит перенос (вероятно, равновесный) ацильной группы от одного атома кислорода к другому. Образовавшийся новый эфир может претерпевать необратимое элиминирование карбоксил-иона. Другие периферические эфирные группы молекулы при этом не затрагиваются.

Таким образом, в распоряжении авторов появился очень интересный и изящный метод превращения *f*-амида в *f*-кислоту. Очень вероятно, что это общий метод, применимый не только для первичных, но и для вторичных и третичных амидов.

Между тем, в Кэмбридже была осуществлена другая схема превращения *f*-амида в *f*-кислоту с очень высоким выходом с использованием производных азотистой кислоты. Наиболее часто использовалась тетраокис азота (N_2O_4) в четыреххлористом углероде в присутствии ацетата натрия при 0° в течение примерно 1 часа; в хорошо отработанных условиях *f*-амид превращался в *f*-кислоту с выходом 70—80% без нитрозирования положения 10 коринового цикла. Практически, метод с использованием тетраокис азота проще и легче, и хотя у него нет химической элегантности первого метода, он является значительно более легким способом получения *f*-кислоты.



Для дальнейшего перехода от *abcdeg*-гексаметилового эфира кобириновой кислоты (XXXIII) к кобировой кислоте (II) нужно было превратить шесть карбометоксильных групп в первичные амидные группы. Поскольку в корринах три группировки эфиров уксусной кислоты имеют гораздо более экранированные карбонильные группы, то не могло быть уверенности в том, что все шесть карбометоксильных групп будут легко подвергаться аммонолизу. Поэтому предварительно был проделан ряд модельных экспериментов с гептаметил-кобиринатом (еще до получения β -кислоты), которые казались весьма многообещающими.

При действии на гептаметилкобиринат (III) смеси равных количеств жидкого аммиака и этиленгликоля при 75° в течение 30 час. был получен с хорошим выходом продукт, который имел электронный спектр, идентичный со спектром кобирамида (имеющего семь первичных амидных групп), полученного из кобировой кислоты. Очень похожи их ИК-спектры, идентично их поведение во всех исследованных системах при хроматографии на бумаге и пластинах. Однако исследование с помощью метода жидкостной хроматографии под высоким давлением показало, что полученное соединение вообще является не кобирамидом, а совсем другим соединением.

Когда те же условия аммонолиза были применены к β -кислоте, то была получена не кобировая кислота, а хорошо известное соединение, а именно дегидрокобировая (Ψ -кобировая) кислота (XXXVI). Последнее соединение также оказалось идентичным с кобировой кислотой (II) по спектральным характеристикам и по данным ТСХ и хроматографии на бумаге в различных системах. Но в системах, используемых в жидкостной хроматографии под высоким давлением, они легко разделимы.

В соединении (XXXVI) одна из боковых цепей (в положении 7) не только превратилась в первичную амидную группу, но и участвовала в дальнейшем превращении с образованием нового (лактамного) кольца. Это превращение необычно. Ведь все реакции и, в особенности, последнюю, протекающую в основных условиях, проводили в отсутствие кислорода, применяя для этого максимальные предосторожности. Все растворители былиdeoоксигенированы неоднократным замораживанием и размораживанием перед немедленным использованием для обеспечения полного отсутствия кислорода в условиях аммонолиза. Следует отметить,

что образование дегидрокобицовой кислоты является окислительной реакцией. Однако аммиак не является хорошим окислителем. Вероятно, ответственен за это превращение трехвалентный кобальт III), находящийся в центре сложного корринового ядра, который при этом восстанавливается в кобальт (I) за счет образования новой связи. Кобальт окисляет молекулу, вероятно, интрамолекулярно, образуя новую связь углерод — азот, в псевдокобицовой кислоте. Затем кобальт (I) легко окисляется и, видимо, другим продуктом реакции является водород. Реагируют с кобальтом (I), вероятно, активные водородсодержащие соединения, присутствующие в реакционной смеси, образуя молекулярный водород. Эта последняя стадия реакции в известном смысле аналогична реакции натрия с водой.

Следует упомянуть, что образование лактамного или лактонного кольца в этой части молекулы витамина В₁₂ часто наблюдалось ранее. Вряд ли в этих и предыдущих случаях следует уделять особое внимание строгому исключению кислорода или других окисляющих агентов из системы, как в наших экспериментах, так как, по всей вероятности, дело заключается не в присутствии кислорода, а в свойствах самой молекулы.

Таким образом, в результате очень гладко протекающего аммонолиза образуется пять амидных группировок. К сожалению, серьезным осложнением является образование лактама. Очень важно, что в процессе аммонолиза не затрагивается карбоксильная группа. Для решения возникшей проблемы превращения псевдокобицовой кислоты в кобицовую кислоту, т. е. разрушения нежелательного лактамного кольца был использован восстановительный процесс, однако он оказался безрезультатным. Успешным оказалось подавление образования псевдокобицовой кислоты путем прибавления каталитических количеств хлористого аммония. В этих условиях превращение β -кислоты в кобицовую кислоту проходит с почти количественным выходом, а дегидрокобицовая кислота не образуется вовсе. Хлористый аммоний, по-видимому, является катализатором процесса аммонолиза. Есть основания ожидать, что аммонийный ион будет катализировать аммонолиз эфиров и предотвращать образование лактама, однако обескураживает присутствие CONH⁻ группировки, которая, видимо, необходима как промежуточная стадия при образовании дегидросоединения.

В результате аммонолиза соединения (XXXIII) кобицовая кислота (II) получена в кристаллическом состоянии. Она по всем показателям, в частности, по поведению в жидкостной хроматографии идентична α -кобицовой кислотой, полученной из природного соединения.

Поскольку в 1960 г. Friedrich, Gross, Bergnauer и Zeller осуществили превращение кобицовой кислоты в витамин В₁₂, то синтез этого соединения стал полностью завершенным.

Вся работа по завершению синтеза витамина В₁₂ проведена в сотрудничестве:

в Цюрихе

Walter Fuhrer
Naoto Hashimoto
Hans Maag
Naruyoshi Obata
Walter Schilling
Peter Schneider
Jacob Schreiber

Kaspar Burri
Pasquale Confalone
Graham Crawley
Fernando Duran
Helmut Hamberger
Volker Jäger
Philip Keehn
Dennis Keith
Elmar Konz

в Кембридже

Yang-i Lin
John McCall
Hiroyuki Nohira
Romeo Paioni
Dinanath Rane
Stanley Roberts
Geoffrey Shelton
Wolfgang Trommer