

153. Synthese und reduktive Cyclisierung eines Δ^{18} -Dehydro-A/D-secocorrinkomplexes

(Vorläufige Mitteilung)

von **Andreas Pfaltz, Bruno Hardegger, Peter M. Müller, Saleem Farooq, Bernhard Kräutler** und **Albert Eschenmoser**

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

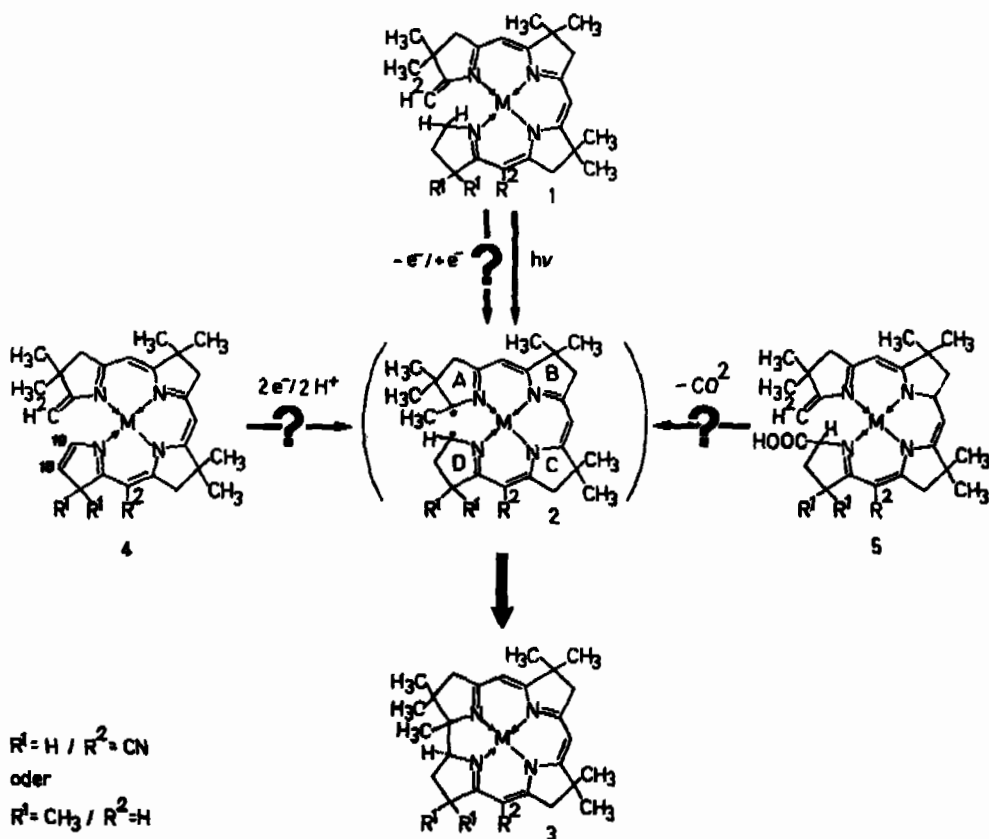
(16. V. 75)

Summary. A Δ^{18} -dehydro-A/D-secocorrin complex has been synthesized and shown to cyclize smoothly to the corresponding corrin complex by electrochemical reduction in a protonating medium. The crucial step of the construction of the secocorrinoid substrate illustrates a novel variant of the *Bamford-Stevens* reaction.

Auf dem Gebiet der Chemie der corrinoiden Naturstoffe steht heute u. a. die Frage nach dem strukturellen Verlauf der Biosynthese des Corrin-Ligandensystems im Vordergrund [1]. In jüngster Zeit sind einige entscheidend neue Einsichten in dieses Problem gewonnen worden, nämlich die Einschleusbarkeit des makrocyclischen Vorläufers aller natürlichen Porphyrine, des Porphinogens III, in den Biosyntheseweg zum Vitamin B₁₂ [2], die ¹³C-NMR.-analytisch nachgewiesene Abstammung sämtlicher Gerüstmethylgruppen der natürlichen Corrinoide [3], sowie vor allem die daraus sich ergebende Folgerung, dass auf dem Wege zur Cobyrinsäure offenbar eines der Mesokohlenstoffatome des Porphinogens III wieder eliminiert wird [2]. Vom corrinchemischen Standpunkt aus verdichtet sich das Problem zunehmend in die Frage, durch welchen Reaktionstyp die Natur den für das Corringerrüst wohl charakteristischsten und synthetisch schwierigsten Strukturteil konstruiert, nämlich den Bereich der A/D-Ringverknüpfung [4]. Jegliche auf chemischem Wege gewonnene Information über die diesem Bezirk der Corrinstruktur inhärenten Bildungsmöglichkeiten kann der *in vivo*-Erforschung des Problems eine unter Umständen wertvolle Hilfestellung bieten; die Ausweitung solcher Information in einer bestimmten, d. h. in einer durch eigene Erfahrungen auf dem Gebiet der chemischen Corrinsynthese voreingenommenen Richtung [5] ist Ziel von Untersuchungen, die wir zur Zeit durchführen. Im Brennpunkt der dabei bearbeiteten Problemstellungen steht das bislang imaginäre secocorrinoide π -System **2**, welches das potentielle (im Falle eines konzertierten Reaktionsablaufs übersprungene) Zwischenprodukt der photochemischen A/D-Secocorrin \rightarrow Corrin-Cycloisomerisierung [5] darstellt (vgl. *Schema 1*). Es ist zu erwarten, dass jede Reaktionsfolge, welche auf dieses zum Corrinchromophor valenztautomere π -System trifft, in eine stereospezifische Bildung des Corringerrüsts einmündet. Zahlreiche solcher Reaktionsfolgen sind denkbar. Unter Berücksichtigung des einschränkenden Gesichtspunkts einer möglichen biogenetischen Zugänglichkeit entsprechender Edukt-Typen in der Natur, interessiert uns insbesondere die Frage

der chemischen Realisierbarkeit von drei Varianten, nämlich die Simulierung der photochemischen A/D-Secocorrin \rightarrow Corrin-Cycloisomerisierung $1 \rightarrow 3$ durch Redox-Dunkelreaktionen¹⁾, die decarboxylative Cyclisierung von 18-Carboxy-A/D-secocorrinderivaten 5 via das π -System 2 ²⁾, sowie schliesslich die reduktive Cyclisierung

Schema 1



1) Unveröffentlichte Arbeiten von B. Kräutler, R. Nordmann und K. Hodgson; hierüber soll später berichtet werden.

2) Unveröffentlichte Arbeiten von K. Hirai und N. Bühler. Die Bildung des π -Systems **2** durch Decarboxylierung einer Carbonsäure des Typs **5** würde eine vorgängige (oder konzertierte) Protonierung der exocyclischen Methylidendoppelbindung am Ring A voraussetzen. Die Attraktivität eines solchen (bislang noch hypothetischen) Prozesses beruht u. a. darauf, dass ein der Carbonsäure **5** entsprechender Aldehyd im natürlichen Analogsystem die gleiche Oxydationsstufe aufweisen würde wie Porphinogen III; eine derartige decarboxylierende (oder sinngemäss deformylierende) Auslösung des A/D-Ringschlusses würde einen Aufbau des gegenüber Porphobilinogen (und Porphinogen) um zwei Oxydationsstufen niedriger liegenden Corrinsystems ohne Beteiligung eines externen Reduktionsmittels bedeuten, indem dessen Funktion dem abgehenden C_1 -Fragment zukäme.

4 → **3** von Δ^{18} -Dehydro-A/D-secocorrinen in protonierendem Medium. Hier berichten wir in vorläufiger Form über die Ergebnisse der letzterwähnten Untersuchung.

Voraussetzung des experimentellen Nachweises einer reduktiven Δ^{18} -Dehydro-A/D-secocorrin → Corrin-Cyclisierung war die Entwicklung eines synthetischen Zugangs in die bis anhin unbekannte Substanzklasse der Δ^{18} -Dehydro-A/D-secocorrine. Trotz eingehender Versuche war es nicht gelungen, dieses Ziel auf dem scheinbar naheliegendsten Wege, nämlich durch partielle Reduktion entsprechender tetracyclischer Ring D-Lactamderivate³⁾ zu erreichen. Der Misserfolg veranlasste die Ausarbeitung der *de novo*-Synthese, die im *Schema 2* zusammengefasst ist; ihre Edukte **6** und **8**, sowie die Methodik der B/C-Ringverknüpfung stammen aus früheren Arbeiten [6] [7]. Kernstufe ist die präparativ ausgezeichnet verlaufende, durch UV.-Licht induzierte, reduktive Methanolyse des secocorrinoiden Amidrazon-Cadmiumkomplexes **10** zu einem Produkt, welches als Nickelkomplex **11** in zwei diastereomeren Formen in kristalliner Form erhalten wird. Diese Reaktion illustriert eine neue präparative Möglichkeit zur Halb-Reduktion von ungesättigten Lactamen und cyclischen Säureimiden; wir hatten die Methode vorgängig an zwei Modellverbindungen⁴⁾ erfolgreich geprüft. Sie stellt eine Variante der *Bamford-Stevens*-Reaktion [9] dar und schafft das Produkt vermutlich *via* das Azacarbon-Zwischenprodukt, welches durch photoinduzierte Eliminierung von Stilben und Stickstoff entsteht⁵⁾. Einwirkung von Kalium-*t*-butylat auf die Methoxyverbindung **11** eliminiert sowohl die Cyangruppe im Ring A, die als Schutzgruppe diente, (vgl. [5a]), als auch das Methoxyl im Ring D und führt zum kristallinen Dehydro-secocorrin-Nickelkomplex **12**, dessen analytische und spektroskopische Daten keine Zweifel an seiner Konstitution lassen.

Cyclische Voltametrie des Nickelkomplexes **12** in Acetonitril⁶⁾ zeigte eine reversible Einelektron-Reduktionswelle bei $-1,21$ Volt (0,1 Volt/Sek.; 25°); nach Zugabe von 5 Vol.-% Trifluoressigsäure lag die entsprechende Welle bei $-0,34$ Volt, wobei sie sich nur noch entweder bei tiefer Temperatur (-30° ; 0,1 Volt/Sek.), oder bei raschem Potentialdurchgang (10 Volt/Sek.; 25°) reversibel verhielt. Nach dem UV./VIS.-Spektrum in Acetonitril ist **12** in Gegenwart von 10 Vol.-% Trifluoressigsäure praktisch vollständig protoniert; das ¹H-NMR.-Spektrum in reiner Trifluoressigsäure

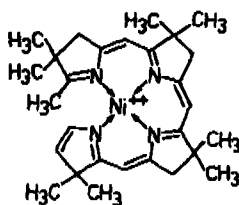
3) Z.B. durch Reduktion entsprechender Iminoesterderivate mit Metallhydriden. Die dabei benutzten Lactamkomplexe haben wir früher beschrieben; vgl. die Verbindungen **9** in [6] sowie **1a**, **b** und **2a**, **b**, **c** in [7]. Auf die Reduktion tetracyclischer Lactamkomplexe als möglichen Weg zu Corrincomplexen hatte erstmals *A. P. Johnson* (Arbeitsbericht ETH, 1967) hingewiesen. Details über die fehlgeschlagenen Reduktionsversuche finden sich in [8].

4) Die Modelle waren: ein früher beschriebenes bicyclisches Lactam (Verbindung **13** in [5a]) sowie α,α -Dimethylsuccinimid. Die Ausbeute an entsprechenden Amidrazon-Photolyseprodukten betrug 87 bzw. 80%. Über Details vgl. [8]. Ob die Methode allgemein bei gesättigten Lactamen verwendbar ist, steht noch offen.

5) Vgl. den Verlauf der thermischen (und auch durch Licht induzierbaren) Fragmentierung der Hydrazone aus α,β -Epoxyketonen und N-Amino-aziridinen [10].

6) Hängende Hg-Tropfenelktrode, 0,1N Kalomel-Referenzelektrode, 0,1N LiClO₄, Argonatmosphäre, Substratkonzentration $1,7 \cdot 10^{-3}$ mol/l.

bestätigte die Erwartung, dass die Protonierung an der exocyclischen Methylidendoppelbindung am Ring A erfolgt (vgl. Formelbild 12a)⁷⁾.



12a

Elektrochemische Reduktion von **12** im Gemisch Acetonitril/Trifluoressigsäure 9:1 an Quecksilber beim Kathodenpotential $-0,5$ Volt⁸⁾ verbrauchte eine Strommenge von 1,8 Faraday/mol und lieferte den kristallinen Nickel(II)-Komplex **13a** des *rac*-1,2,2,7,7,12,12,17,17-Nonamethyl-corrins in Ausbeuten von 50–60% (vgl. Schema 2). Die Verbindung war identisch (UV./VIS., IR., ¹H-NMR.) mit einem Nickelkomplex, den wir eigens zum direkten Vergleich durch Umkomplexierung aus dem Chloro-zink(II)-corrinkomplex **13b** herstellten; den letztgenannten Komplex hatten wir früher in einer Schrittmacher-Modellsynthese⁹⁾ für den Aufbau der Cobyrinsäure durch photochemische Cycloisomerisierung des A/D-Secocorrin-Komplexes **14** erhalten (spektroskopische Daten der Komplexe **11**, **12** und **13a** vgl. die Fussnote ¹¹⁾).

Unsere arbeitshypothetische Vorstellung über den Verlauf einer reduktiv-elektrochemischen Corrinbildung des Typs $4 \rightarrow 2 \rightarrow 3$ bzw. $12 \rightarrow 13$ war die eines CECE-Prozesses, nämlich: Protonierung der exocyclischen Methylidendoppelbindung am Ring A (vgl. Formel **12a**), Übertragung eines Elektrons auf das π -System, Protonierung des π -Radikals in Stellung 18 im Ring D und Übertragung des zweiten Elektrons unter potentieller Ausbildung des Corrin-Valenztautomeren **2**. Die bisher vorliegenden experimentellen Daten stützen zumindest den ersten Teil dieser Vorstellung; ein tieferer Einblick in den Reaktionsweg wird einer eingehenderen voltametrischen Analyse bedürfen¹⁰⁾. Jedenfalls ist durch das Ergebnis der Arbeit aufgezeigt, dass Δ^{18} -dehydro-A/D-secocorrinoide Zwischenprodukte grundsätzlich eine ausgezeichnete Gelegenheit haben, auf reaktivem Wege in Corrine überzugehen

Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt.

7) Sowohl im UV./VIS.-, wie auch im ¹H-NMR.-spektroskopischen Experiment wurde durch nachträgliche Behandlung (bzw. Aufarbeitung) mit Base die Reversibilität der Protonierung nachgewiesen.

8) Elektrolysegefäss mit getrennten Elektrodenräumen, Hg-Pool-Elektroden, 0,1 N Kalomel-Referenzelektrode, 0,1 N LiClO₄, ca. 25°, Argonatmosphäre, unter heftigem Rühren, Eduktkonzentration ca. $2,5 \cdot 10^{-3}$ mol/l.

9) Unveröffentlichte Arbeiten von J. Gleason und B. Place; vgl. ihre Wiedergabe in [5c].

10) Bei der präparativen Reduktion fiel zu ca. 25% ein chromatographisch von **13a** abtrennbares Material an, aus welchem sich eine kristalline Verbindung isolieren liess, deren spektroskopische Daten der Struktur eines dimeren, zweifach cyclisierten 18,18'-Dicorrinylderivats entsprachen. Diese einelektronige, vermutlich an der Elektrode ablaufende Reaktion dominiert möglicherweise das bisher beobachtete Verhalten von **12** bei der cyclischen Voltametrie.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Vgl. «Biosynthesis of Porphyrins, Chlorophyll and Vitamin B₁₂», Royal Society Discussion Meeting, London, 19.–20. Februar 1975.
- [2] a) A. I. Scott, C. A. Townsend, K. Okada, M. Kajiwara & R. J. Cushley, *J. Amer. chem. Soc.* **94**, 8269 (1972); b) A. I. Scott, C. A. Townsend, K. Okada & M. Kajiwara, *ibid.* **96**, 8054 (1974); c) A. I. Scott, C. A. Townsend, K. Okada, M. Kajiwara, R. J. Cushley & P. J. Whitman, *ibid.* **96**, 8069 (1974).
- [3] a) C. E. Brown, J. J. Katz & D. Shemin, *Proceed. Nat. Acad. Sci.* **69**, 2585 (1972); C. E. Brown, D. Shemin & J. J. Katz, *J. biol. Chemistry* **248**, 8015 (1973); b) A. I. Scott, C. A. Townsend, K. Okada, M. Kajiwara, P. J. Whitman & R. J. Cushley, *J. Amer. chem. Soc.* **94**, 8267 (1972); vgl. auch [2b] und [2c]; c) A. R. Battersby, M. Ihara, E. McDonald, J. R. Stephenson & B. T. Golding, *J. chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 404; *ibid.* **1974**, 458; d) A. I. Scott, C. A. Townsend & R. J. Cushley, *J. Amer. chem. Soc.* **95**, 5759 (1973); vgl. auch [2c].
- [4] D. Dolphin, *Bioorg. Chemistry* **2**, 155 (1973); A. I. Scott, C. A. Townsend, K. Okada & M. Kajiwara, *Trans. N.Y. Acad. Sci.* **35**, 72 (1973); A. I. Scott, *Heterocycles* **2**, 125 (1974).
- [5] a) Y. Yamada, D. Miljovic, P. Wehrli, B. Golding, P. Löfger, R. Keese, K. Müller & A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **81**, 301 (1969); *Angew. Chem. internat. Edit.* **8**, 343 (1969); b) A. Eschenmoser, *Quart. Rev.* **24**, 366 (1970); c) *Pure appl. Chemistry Supplement Special Lectures* **23**. *Int. Congress Boston, Butterworths* London, Vol. **2**, 69 (1971); d) *Naturwissenschaften* **61**, 513 (1974); vgl. auch R. B. Woodward, *Pure appl. Chemistry* **17**, 519 (1968); **25**, 283 (1971); **38**, 145 (1973).
-
- 11) Schmelzpunkte und Spektroskopische Eigenschaften der verbrennungsanalytisch reinen Komplexe **11**, **12** und **13a** [UV. (λ_{\max} in nm (log ϵ), in Klammern das verwendete Lösungsmittel); IR. (cm⁻¹, CHCl₃); ¹H-NMR. (chemische Verschiebungen in ppm mit TMS = 0, in CDCl₃); MS. in m/e].
- 11a**: Smp. 228° (Zers.). – UV. (C₂H₅OH): 267 (4,25); 328 (4,20); 471 (4,07). – ¹H-NMR.: u.a. 1,11–1,42 (6 s/6 CH₃); 1,49 (s/2 CH₃); 2,13 (s/CH₃); 4,20 (s/OCH₃); ABX-System 4,83 (d/J_{BX} = 7 Hz/1 H); 2,52 (q/J_{BA} = 14 Hz/J_{BX} = 7 Hz/1 H); 1,84 (d/J_{AB} = 14 Hz/1 H). – MS.: u.a. 545 (2%/M⁺-HClO₄⁵⁸Ni); 498 (100%/M⁺-HClO₄-CH₃-CH₃O¹⁷).
- 11b**: Smp. 199° (Zers.), ähnliche Spektraldaten.
- 12**: Smp. > 145° (Zers.). – UV. (C₂H₅O¹⁷H): 298 (4,18); 341 (4,34); 485 (3,99). – UV. (CH₃CN/CF₃COOH 10:1): 302 (4,34), 472 (3,77). – IR.: u.a. 1614, 1586, 1552, 1507. – ¹H-NMR.: 1,17–1,46 (6 s/6 CH₃); 1,48 (s/2 CH₃); AB-System 2,81/3,03 (J = 19 Hz/CH₂); 3,07 (s/CH₃); 3,19 (s/CH₂); 4,69/5,16 (2 d/J = 2 Hz/CH₂); 5,92/6,38 (2 d/J = 4 Hz/CH=CH-); 5,99/6,11/6,20 (3s/CH-¹⁷O). – MS.: u.a. 487 (73%/M⁺-ClO₄⁵⁸Ni); 471 (100%/M⁺-HClO₄-CH₃); Red.-Potentiale vgl. Text.
- 13a**: Smp. 178°. – UV. (C₂H₅OH): 244 (4,21); 304 (4,35); 317 (4,35); 431 (4,11). – IR.: u.a. 1630, 1586, 1561, 1512. – ¹H-NMR.: 1,20–1,47 (7 s/7 CH₃); 1,28 (s/2 CH₃); ABX-System 1,80/2,07/4,46 (J_{AB} = 12/J_{AX} = 10/J_{BX} = 7 Hz/3 H), AB-System 2,93/3,27 (J = 18 Hz/CH₂); 3,10/3,20 (2s/2 CH₃); 5,99/6,02/6,24 (3s/3¹⁷O). – MS.: u.a. 488 (23%/M⁺-HClO₄⁵⁸Ni), 473 (100%/M⁺-HClO₄-CH₃).
- 12) Amidrazon-Diastercomeren A und B im Verhältnis 1:1; A: Smp. 131° (Zers.), λ_{\max} 369 nm (log ϵ = 4,11); B: Smp. 142° (Zers.), 376 nm (4,25; in Äthanol). Beide Isomeren geben, bei der Umsetzung mit **8**, ein gleiches Produkt **9** (Konfiguration unbestimmt).
- 13) 1,8-Diaza-bicyclo[5.4.0]-7-undecen (Fluka AG, Buchs).
- 14) Smp. 213° (Zers.), charakterisiert durch UV./VIS., ¹H-NMR., IR., MS. und C, H, N, S-Analyse.
- 15) Als chromatographiertes Rohprodukt direkt weiter verwendet, λ_{\max} 275 (4,37), 355 (4,61), 561 (4,21) nm (in CH₃OH).
- 16) Relative Quantenausbeute der Einstrahlung bei 275 nm ca. 25mal höher als bei 355 nm; bei 560 nm praktisch keine Reaktion (Versuche mit R. Neier).
- 17) In CF₃COOH: Singulettensignale von 9 CH₃-Gruppen (zusätzliches CH₃-s bei 2,90 ppm) und Signale (6,37–6,72 ppm) von nur 5-Vinylprotonen.
- 18) Umkomplexierung **13b** → **13a** (unter Argon): CH₃CN/CF₃COOH 20:1, 25°; → NiCl₂/NaCl in CH₃CN, 65° (Ausbeute > 80%).

- [6] E. Götschi, W. Hunzeler, H.-J. Wild, P. Schneider, W. Fuhrer, J. Gleason & A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **85**, 950 (1973); *Angew. Chem. internat. Edit.* **12**, 910 (1973).
- [7] P. M. Müller, S. Farooq, B. Hardegger, W. S. Salmond & A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **85**, 954 (1973); *Angew. Chem. internat. Edit.* **12**, 914 (1973).
- [8] B. Hardegger, Diss. ETH Zürich Nr. 5347, *Juris Verlag Zürich* 1974.
- [9] W. R. Bamford & T. S. Stevens, *J. chem. Soc.* **1952**, 4735.
- [10] D. Felix, J. Schreiber, K. Piers, U. Horn & A. Eschenmoser, *Helv.* **51**, 1461 (1968); D. Felix, R. K. Müller, U. Horn, R. Joos, J. Schreiber & A. Eschenmoser, *ibid.* **55**, 1276 (1972).

154. Notiz über eine regiospezifische Methode zur Herstellung von konjugierten Cyclohexadienen

Über synthetische Methoden, 11. Mitteilung¹⁾

von August Rüttimann²⁾, Alexander Wick und Albert Eschenmoser

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

(30. V. 75)

Summary. β,γ -unsaturated δ -hydroxy-cyclohexene carboxylic acids undergo a smooth decarboxylative elimination when treated with DMF-dineopentylacetal in an unpolar solvent. The reaction provides a method for the regiospecific preparation of 1,3-cyclohexadiene derivatives under non-isomerizing conditions, starting from easily accessible and structurally variable intermediates.

Im Zuge von Untersuchungen über die Chemie der α -Chlornitrone (vgl. [1] und frühere Arbeiten) benötigten wir eine Reihe von methylsubstituierten 1,3-Cyclohexadienen. Da die hierfür beschriebenen Herstellungsmethoden – entweder nachgewiesenermassen³⁾ oder voraussichtlich – zu (schwer trennbaren) Isomergemischen führen⁴⁾, haben wir ausgehend von unseren früheren Erfahrungen [8] über die Chemie der Amidacetale [9] ein Verfahren geprüft und benützt, das eine regiospezifische Bildung des Doppelbindungssystems von 1,3-Cyclohexadienderivaten unter nicht-isomerisierenden Bedingungen gestattet. Es beruht auf der bereits um Raumtemperatur ablaufenden decarboxylativen Dehydratisierung von 3-Hydroxy-cyclohexen-6-carbonsäuren mit dem Dineopentylacetal des N,N-Dimethylformamids [8a] (vgl. *Schema 1*).

Das Konzept der Herstellung von 1,3-Cyclohexadienen durch decarboxylative Dehydratisierung geht auf *Plieninger et al.* [2] zurück. Die von diesen Autoren in der Endstufe verwendeten Reaktionsbedingungen (Kochen mit 4N Schwefelsäure) waren jedoch zweifellos potentiell produktisomerisierend und ergaben einzig im Falle des 1,2-Dimethyl-1,3-cyclohexadiens eine gute Ausbeute [2].

1) 10. Mitt. vgl. [1]. Die hier mitgeteilten Ergebnisse waren u.a. Gegenstand eines am Symposium über Organische Synthese in Oxford (Juli 1973) gehaltenen Vortrags.

2) Teil der Promotionsarbeit, ETH Zürich, Prom. Nr. 5186 (1973).

3) 2-Methyl-1,3-cyclohexadien [2–4], 1-Methyl-1,3-cyclohexadien [2] [4] [5], 1,4-Dimethyl-1,3-cyclohexadien [6].

4) Zur Zeit der Durchführung dieser Arbeit war die anscheinend ausgezeichnete Methode der Herstellung von 1,3-Cyclohexadienen aus α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen und Alkenylphosphoniumsalzen [7] noch nicht bekannt.