

132. Aufbau der Ligandsysteme des C,D-Tetradehydrocorrins und Isobakteriochlorins durch Sulfidkontraktion

Kurzmitteilung¹⁾

von **Silvio Ofner, Vittorio Rasetti, Beat Zehnder** und **Albert Eschenmoser**

Organisch-Chemisches Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule,
Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich

Professor *George Büchi* zum 60. Geburtstag gewidmet

(6. V. 81)

Synthesis of C,D-Tetradehydrocorrins and Isobacteriochlorins via Sulfide Contraction

Summary

The reaction sequences shown in *Schemes 4* and *5* illustrate the use of the sulfide contraction method for the synthesis of isobacteriochlorins and (metal free) C,D-tetradehydrocorrins. The tetradehydrocordin synthesis fills a gap in a spectrum of corrinoid (A → D) ring closures that ranges from *A. W. Johnson's* oxidative (A → D)-cyclizations to octadehydrocordinoids on the one side to the photochemical 1,19-secocorrin → corrinocycloisomerization on the other (*Scheme 7*). Such a multiplicity of reaction paths towards corrinoids is of interest in connection with the problem of the origin of the corrin structure.

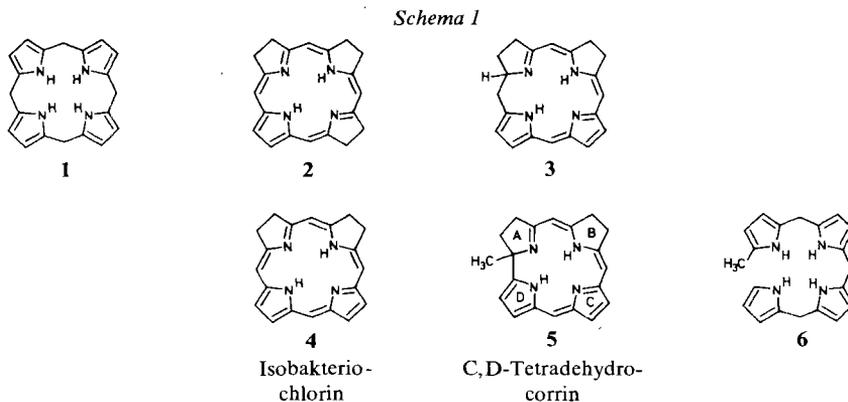
Im Zuge einer systematischen präparativen Analyse des Netzwerkes gegenseitiger Umwandlungsmöglichkeiten hexahydroporphinoider Ligandsysteme [4] sind wir bis anhin durch komplexierende Tautomerisierung des Porphyrinogens **1** (an seinem Octaäthyl-Derivat als Modell) auf die Ligandsysteme des corphinoiden Hexahydroporphyrins **2** [5], des hierzu isomeren Hexahydroporphyrins **3** [6] sowie des tetrahydroporphinoiden Isobakteriochlorins **4** [5] [7] gestossen, letzteres offenbar als Folge der leichten Dehydrierbarkeit des Hexahydro-Systems **2** [5] (vgl. *Schema 1*). Eine zum Übergang **1** → **2** analog durchgeführte Behandlung des 1,20-Secoporphyrinogens **6** hatte (am Octamethyl-Derivat als Modell) zu Nickel(II)-Komplexen des C,D-Tetradehydrocorrins (**5**) geführt [8]. Dieses bislang unbekannt gewesene²⁾ Ligandsystem **5** interessiert deshalb, weil es

¹⁾ Diese Mitteilung enthält Ergebnisse aus den Dissertationen von *V. Rasetti* [1], *S. Ofner* [2] und *B. Zehnder* [3], wo sich (vorläufig) auch die detaillierten experimentellen Angaben finden.

²⁾ Die von *A. W. Johnson* [9] mit seinen Untersuchungen über oxydative (A → D)-Cyclisierungen von Dihydrobilin-Derivaten erhaltenen und als «Tetradehydrocorrinate» bezeichneten Corrinole sind nach der hier verwendeten Nomenklatur-Konvention [10] A,B,C,D-Octadehydrocorrinate.

das corrinoide Analogon des isomeren Hexahydroporphyrins **3** darstellt, welches sich seinerseits innerhalb der Familie der Hexahydroporphyrine durch besondere Stabilität auszuzeichnen scheint.

Das Ligandsystem des Isobakteriochlorins ist seit der Entdeckung des Sirohydrochlorins [11] und vor allem seit der Erkennung von dessen zentraler Rolle bei der Biosynthese des Vitamins B₁₂ [12] innerhalb der Chemie der Hydroporphinoide ebenfalls im Vordergrund des Interesses.

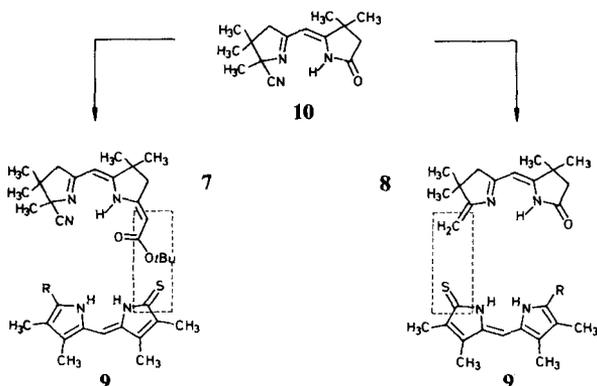


Parallel zu den Bemühungen, ausgehend vom Strukturtyp der Porphyrinogene zur Palette der hydroporphinoiden Ligandsysteme zu gelangen, ging unser Bestreben zusätzlich dahin, einzelne der angezielten Ligandsysteme auch durch sogenannte *de-novo*-Synthesen präparativ zu erreichen. Die hauptsächliche Absicht dabei war, dadurch einen zusätzlichen und gegebenenfalls sichereren³⁾ Zugang zu den physikalischen und chemischen Eigenschaften der gesuchten Hydroporphinoide zu gewinnen. Die Ausarbeitung einer *de-novo*-Isobakteriochlorin-Synthese war zudem Gegenstand einer Zusammenarbeit mit der Gruppe von Prof. Battersby (Cambridge), vereinbart im Hinblick auf das Projekt einer Synthese des Sirohydrochlorins zu einer Zeit, da dessen vollständige Struktur noch nicht bekannt war. Eine Modellsynthese für dieses Projekt haben wir gemeinsam mit Prof. Battersby [13] vor zwei Jahren mitgeteilt (vgl. auch [14]). Hier berichten wir einerseits über eine Ergänzung jener Ergebnisse, zum andern über eine damit methodisch eng zusammenhängende Synthese des metallfreien *rac*-1,2,2,7,7,12,13,17,18-Nonamethyl-C,D-tetrahydrocorrins.

Den beiden Problemstellungen unserer Untersuchung gemeinsam war die Frage nach der Verwendbarkeit der *Sulfidkontraktions-Ringverknüpfungsmethode* für den Aufbau gemischt corrinoid-porphinoider Ligandsysteme (Schema 2). Die im Zuge der Arbeiten zur Synthese des Vitamins B₁₂ zur Konstruktion corrinoider Chromo-

³⁾ Ursprünglich neigten wir zur Ansicht, dass der Zugang zu Hexahydroporphinoiden *via de-novo*-Synthesen präparativ einfacher als jener *via* komplexierende Tautomerisierung von Porphyrinogenen sein würde; in der Zwischenzeit hat uns die Erfahrung belehrt, dass diese Erwartung unzutreffend war, denn Hexahydroporphinoide bilden sich auf dem Wege der komplexierenden Tautomerisierung erfreulich leicht (vgl. [4-7]).

Schema 2



R = Stabilisierungsgruppe und zudem
elektrophile bzw. nucleophile
Abgangsgruppe

9a R = CN

9b R = COOCH₂Ph

(9c R = CH₃
9d R = H
9e R = Br
9f R = OCH₃)

phorsysteme entwickelte [15] und seither von uns [16] und anderen Autoren⁴⁾ in zahlreichen Beispielen verwendete Methode der Sulfidkontraktion verknüpft nucleophile α -Kohlenstoffzentren potentieller *Carbonyl*gruppen (z. B. beim Corrinaufbau in Enamin-Form) mit elektrophilen Kohlenstoffzentren potentieller *Carboxyl*funktionen (in Form von Thiolactamgruppen) und führt zu potentiellen β -Dicarbonylsystemen (als 1,3-Diaza-Derivate = Vinamidine)⁵⁾. Dass Enamin-Kohlenstoffzentren von hemicorrinoiden Komponenten des Typs 7 und 8 mit Thiolactamgruppen zu Vinamidin-Strukturen verkoppelbar sind, ist mehrfach gezeigt worden (vgl. [15] [16]). Gelingt eine solche Kopplung auch dann, wenn die Thiolactamgruppe Teil einer Dihydropyrromethen-Struktur 9 ist, d. h. können auf diesem Wege gemischt corrinoid-porphinoide Tetracyclen aufgebaut werden? Diese Kopplung würde mit R = Br oder Cl (d. h. einer elektrophilen Abgangsgruppe) in die früher beschriebene [13] Isobakteriochlorinsynthese einmünden. Mit R = H (oder nucleophiler Abgangsgruppe) ergäbe sich die Gelegenheit, gemäss dem in [21]⁶⁾ beschriebenen Vorbild nach Entfernung der Cyan-Schutzgruppe im

4) Über eine Zusammenstellung solcher Beispiele vgl. [17].

5) Diese konstitutionellen Kriterien grenzen den Begriff «Sulfidkontraktionsmethode» gegenüber dem allgemeinen Begriff «Sulfur Extrusion» [18] ab; letzterer bezieht sich auf sowohl konstitutionell wie auch mechanistisch viel breiter gestreute Reaktionen. Die neulich in der Literatur ab und zu auftauchende Bezeichnung «Schwefelkontraktion» anstelle von «Sulfidkontraktion» (vgl. z. B. [19]) ist nach unserer Meinung sprachlich nicht sinnvoll.
Zum Begriff «Vinamidin» («Vinyloges Amidin») vgl. [20].

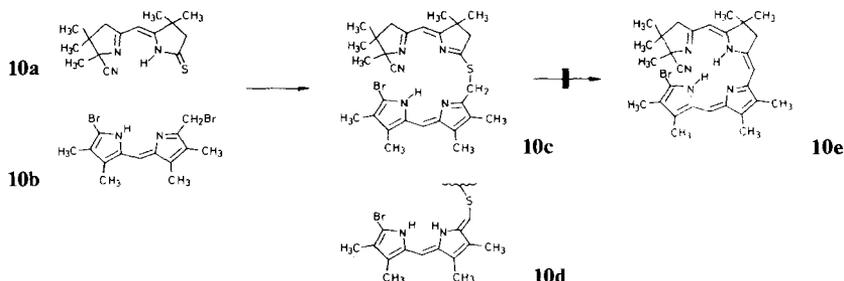
6) (A → D)-Ringschluss eines Nickel(II)-*d*^{18,19}-didehydro-1-methyliden-1,19-secocorrinats zum Nickel(II)-D-didehydrocorrinat.

Ring A das tetracyclische A/D-Seco-System durch säurekatalysierte Cyclisierung in ein C,D-Tetrahydrocorrin überzuführen⁷⁾.

Pyrrromethen-Thiolactame des Typs **9** - eine unseres Wissens bisher nicht beschriebene Art von Pyrrromethenderivaten - lassen sich durch Umsetzung entsprechender 5-Halogenpyrrromethene herstellen. Orientierende Versuche mit verschiedenen Vertretern haben folgendes ergeben: Durch Behandlung von 5-Brom-3,3',4,4',5'-pentamethyl- und 5-Chlor-3,3',4,4'-tetramethylpyrrromethen mit Natriumhydrogensulfid in Methanol bei Raumtemperatur in Gegenwart katalytischer Mengen Trifluoressigsäure entstehen in hohen Ausbeuten die gut kristallisierenden Thiolactame **9c** und **9d**. Das Tetramethyl-Derivat **9d** erwies sich als eine sehr labile Verbindung, die sich bereits bei gelindem Erwärmen in Chloroform veränderte. Das 5'-Brom-Derivat **9e** war zu unbeständig, um nach Behandlung des 5,5'-Dibrom-tetramethylpyrrromethens mit Natriumhydrogensulfid isoliert werden zu können. Ebenso misslang die Herstellung des 5'-Methoxy-thiolactams **9f**, indem sich der entsprechende 5-Brom-5'-methoxy-Reaktant nur unter energischeren Bedingungen (z.B. NaHS/DMF/100°) mit Natriumhydrogensulfid umsetzen liess, wobei ausschliesslich das entsprechende Bis(pyrrromethenyl)sulfid entstand⁸⁾.

Aufgrund solcher Erfahrungen war klar, dass für die Kopplung der Enamine **7** und/oder **8** mit Pyrrromethen-Thiolactamen des Typs **9** kaum eine Erfolgschance besteht, falls der Substituent R eine der üblichen Abgangsgruppen (und zugleich π -Donorsubstituenten wie R=Br, Cl etc.) darstellt. Unser weiteres Vorgehen konzentrierte sich deshalb auf den Fall R=CN (**9a**) in der Erwartung, dass die Cyanidgruppe sowohl als π -Acceptorsubstituent das Pyrrromethen-Thiolactam wirksam stabilisiert⁹⁾, als auch kraft ihrer Eigenart in der Lage sein wird, nach

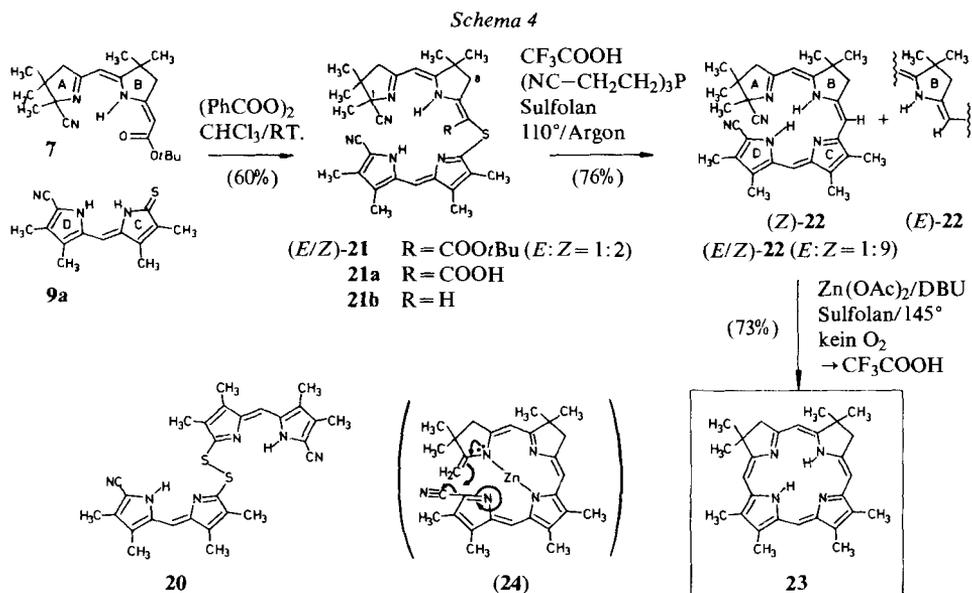
- 7) Vorarbeiten von *Montforts* in unserem Laboratorium hatten gezeigt, dass die nachstehend formulierte, alternative Möglichkeit, Hemicorrinoid- und Pyrrromethen-Partner durch Sulfidkontraktion miteinander zu verknüpfen, nicht gangbar ist. Zwar liess sich das Thiolactam **10a** mit dem Brommethyl-pyrrromethenderivat **10b** problemlos zu **10c** verkoppeln, doch misslangen alle Versuche, durch Kontraktion von **10c** nach **10e** zu gelangen. Dieser Misserfolg ist nicht unplausibel, denn **10c** wird nur schwerlich in das für den Kontraktionsschritt notwendige Zwischenprodukt **10d** übergehen (konjugative Destabilisierung infolge hydrazinoider Anordnung der beiden NH-Gruppen). Bei dem von *Gossauer* [19a] realisierten Beispiel einer Sulfidkontraktion zwischen einer Thioimid-Gruppe und einer pyrrolischen α -Bromalkyl-Gruppe war letztere durch eine Benzyloxycarbonyl-Gruppe zusätzlich aktiviert. Siehe in diesem Zusammenhang auch die Untersuchung von *A. W. Johnson et al.* [28] über die Extrusion von makrocyclisch α,α' -dipyrrolisch gebundenem Schwefel zur Synthese von Corrolen und verwandten Systemen.



- 8) Alle diese hier nicht weiter behandelten Versuche über **9c-f** sind in [1] im Detail beschrieben.
 9) Dies entspricht der in der Literatur (vgl. z.B. [22]) wohl dokumentierten Tatsache, dass Pyrrol-Derivate durch π -Acceptor-Substituenten wirksam stabilisiert und dadurch zahlreiche Umsetzungen infolge Zurückdämmung von Nebenreaktionen des Pyrrolkerns präparativ erleichtert werden.

Literatur beschrieben; der Benzylester **12** wurde allerdings ausgehend von 3,4,5-Trimethylpyrrol-2-carbonsäure-benzylester [27] auf dem für den entsprechenden Äthylester beschriebenen Wege [26] bereitet. Von verschiedenen Reaktionsbedingungen der Pyrromethen-Bildungsstufe am besten bewährt hat sich die Behandlung der pyrrolischen Kondensationspartner mit einem Gemisch von überschüssigem Phosphorpentoxid und katalytischen Mengen konz. Schwefelsäure in Eisessig bei leicht erhöhter Temperatur [2]. Anschliessende Behandlung der 5-Halogen-pyrromethene **15** mit Natriumhydrogensulfid und **16** unter den im *Schema 3* angegebenen Bedingungen ergab in hoher Ausbeute die gelben, kristallinen und thermisch stabilen Pyrromethen-Thiolactame **9a** und **9b**.

Von misslungenen Versuchen der Herstellung von **9a** (R=CN) sind die Umsetzungen von 5,5'-Dibrom-3,3',4,4'-tetramethylpyrromethen (**17**) [13] und KCN in Methanol ohne bzw. mit NaHS als Co-Reagens erwähnenswert, vgl. **17**→**18** und **17**→**19** im *Schema 3* (exper. Details s. [3]). Beide Reaktionen sind bemerkenswerte Belege der elektrophilen Reaktivität, welche in der «*meso*-Stellung» der Dipyrrromethenstruktur sitzt.



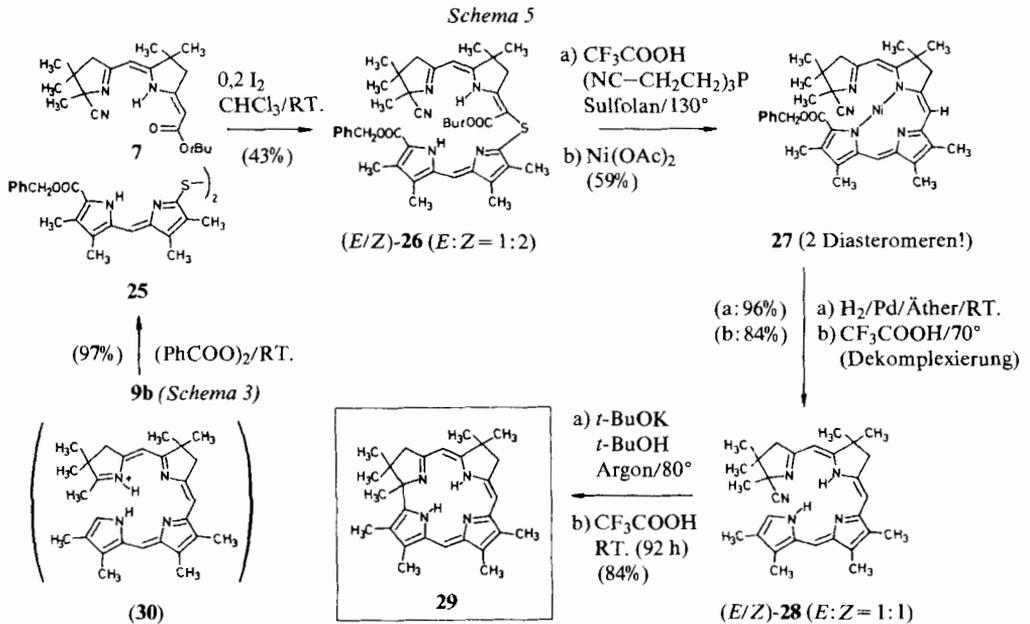
Schema 4 zeigt die Anwendung des Sulfidkontraktionsverfahrens auf das Problem der Synthese des metallfreien *Octamethyl-isobacteriochlorins* **23**, einer Modellverbindung, die bereits Synthesziel einer früheren Untersuchung gewesen war [13]. Umsetzung von 2,0 Mol-Äquiv. Cyan-thiolactam **9a** mit 2,0 Mol-Äquiv. Dibenzoylperoxid in Chloroform bei Raumtemperatur unter nachträglicher Zugabe von 1,0 Mol-Äquiv. Enaminkomponente **7** [13] (= ursprüngliche Methode der oxydativen Kupplung, vgl. [15a] [15b]) ergab das Gemisch der beiden diastereomeren Kupplungsprodukte **21** im Verhältnis (*E/Z*) ≈ 1:2 in 60% Ausbeute (bezogen auf **7**). Primär entstand dabei durch oxydative Dimerisierung von **9a** das als Kupplungsmediator wirkende Disulfid **20**. Die tentative Konfigurationszuordnung für die chromatographisch trennbaren (und kristallin isolierten) Diastereomeren (*E*-) und (*Z*-)**21** beruht auf deren ¹H-NMR.-Spektren (CDCl_3)¹².

¹²) Singulett der Ring-B-Methylengruppe bei 2,80 ((*E*-**21**) bzw. 3,29 ppm ((*Z*-**21**); Singulett der Ring-A-Methylgruppe an C(1) bei 1,64 ((*E*-**21**) bzw. 1,36 ppm ((*Z*-**21**)).

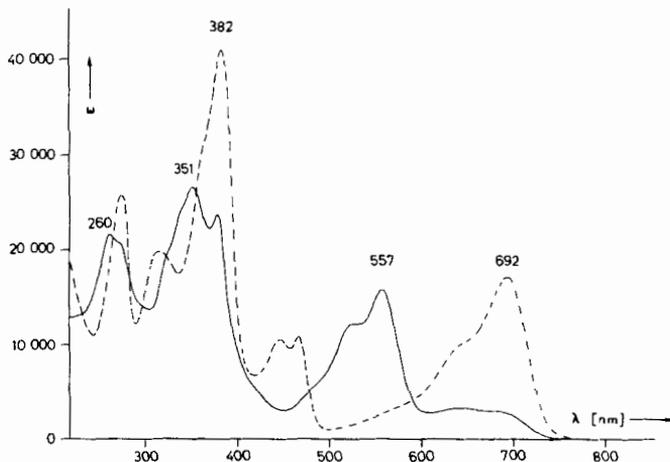
In Trifluoressigsäure/Sulfolan (=Tetrahydrothiophen-1,1-dioxid) 5:95 in Gegenwart des thiophilen Tris(2-cyanäthyl)phosphins unter Sauerstoffausschluss eine halbe Stunde auf 110° erhitzt [15d], lieferte das Sulfidpaar (*E/Z*)-**21** unter Esterspaltung, Decarboxylierung und Kontraktion das (leicht kristallisierende) Gemisch der diastereomeren (olivengrünen) Tetracyclen (*Z/E*)-**22** (*Z/E*-Verhältnis 88:12)¹³. Von den entsprechenden Carbonsäuren **21a** ausgehende Vergleichsexperimente [1] wiesen klar darauf hin, dass unter obigen Bedingungen der Kontraktionsschritt an **21b**, d.h. erst nach erfolgter Decarboxylierung, einsetzt. Unter neutralen Standard-Kontraktionsbedingungen (mehrständiges Erhitzen in Xylol auf 130° in Gegenwart von Triäthylphosphit [15b] [15c]) fand am Sulfidpaar (*E/Z*)-**21** überhaupt keine Kontraktion statt. Die offenbar entscheidende Funktion der Trifluoressigsäure in der Kontraktionsstufe ist zweifacher Art: zum einen wird durch sie die saure *t*-Butylesterspaltung und Decarboxylierung herbeigeführt und damit die Nucleophilie des Enamin-Bezirks im Hinblick auf den Kontraktionsschritt gesteigert; komplementär hierzu erhöht sie die Elektrophilie der α -Iminoäther-Gruppierung im Pyromethen-Teil von **21b** durch *N*-Protonierung (**22** fällt im Reaktionsgemisch als tiefblaue protonierte Form an). Erhitzen von (*E/Z*)-**22** in einem Gemisch von 8 Mol-Äquiv. Zink(II)acetat und ca. 6 Vol-% DBU (= 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en) in peinlichst gereinigtem und getrocknetem Sulfolan auf 140° unter rigorosem Sauerstoffausschluss ergab nach Aufarbeitung mit Trifluoressigsäure und chromatographischer Reinigung das von früher her bekannte [13], in Lösung rotviolette und an seiner starken Fluoreszenz leicht erkennbare 2,2,7,7,12,13,17,18-Octamethyl-isobakteriochlorin (**23**) in 73% Ausbeute. Der komplexe Reaktionsablauf enthält folgende Teilschritte: Komplexierung von (*Z/E*)-**22** durch Zn(II) und konfigurative Fixierung in der (*Z*)-Form, basen-induzierte Eliminierung der Cyan-Schutzgruppe an C(1) im Ring A und Tautomerisierung des dabei primär gebildeten Doppelbindungssystems in die Methyliden-Form, Cyclisierung entsprechend Formelbild **24** und abschliessend saure Dekomplexierung. Diese Schrittfolge (vgl. auch [13]) präsentiert sich als Zusammenfassung früherer Erfahrungen auf den Gebieten der Corrinsynthesen [29], Corphinsynthesen [30] und (*A. W. Johnsons*) Porphyrinsynthesen [31] und fügt den Nachweis hinzu, dass die an die Pyromethen-Einheit gebundene Cyangruppe (vgl. **24**) unter den hier gegebenen Umständen tatsächlich die Funktion der elektrophilen Abgangsgruppe übernimmt. Sie tut dies allerdings mit entsprechender Trägheit: bei 145° ist im erwähnten Reaktionsmilieu der Übergang des königsblauen Zink-Komplexes von **22** zum smaragdgrünen Zink-Komplex **24** bereits nach Minuten abgeschlossen, während der cyansubstituierende Cyclisierungsschritt zum roten Zink(II)-isobakteriochlorinat mehrere Stunden benötigt. (Über weitere exper. Details zu den Reaktionen des *Schemas 4* vgl. [1].)

Das *Schema 5* zeigt die Synthese des metallfreien *Nonamethyl-C, D-tetradehydro-corrins rac*-**29**. Die Kopplung der Hemicorrin-Komponente **7** mit dem benzyl-oxycarbonyl-substituierten Pyromethen-Partner **9b** erfolgte analog wie bei der Isobakteriochlorinsynthese. Ein lehrreicher Unterschied ergab sich allerdings aus der Aufarbeitung der ersten Stufe: die hier deutlich langsamere (d.h. mit Benzoyl-

¹³) Signale des Vinylprotons an C(10) und der Methylenprotonen an C(8) [1] für (*Z*)-**22** bei 5,35 (*s*) und 2,76 (*s*) ppm, für (*E*)-**22** bei 5,88 (*dJ* \approx 2 Hz) und 3,16 (*dJ* \approx 2 Hz) ppm.

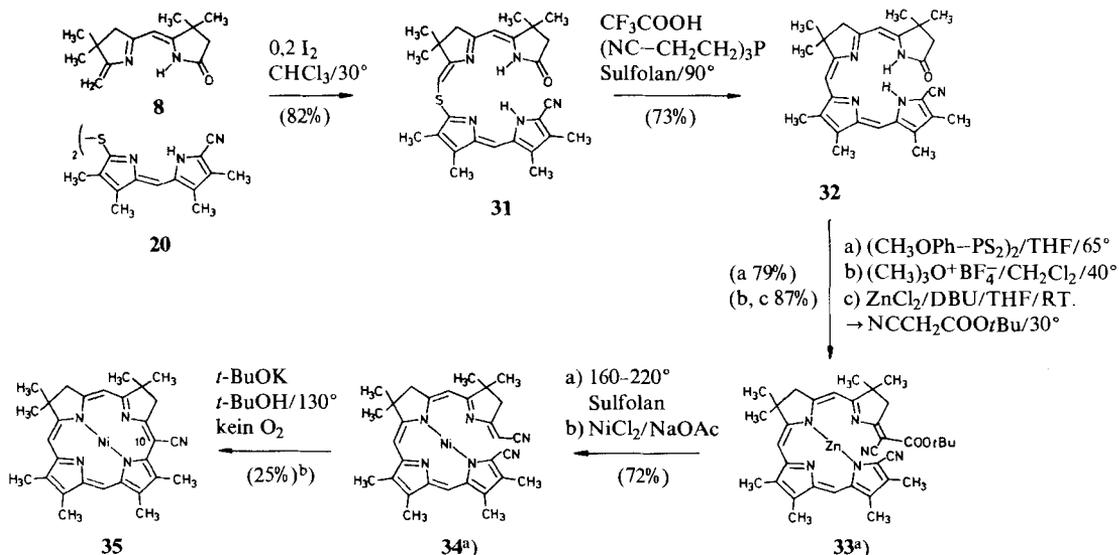


peroxid kaum anlaufende und auch nach Zugabe von Protonsäuren nicht befriedigend erfolgende) oxydative Kupplung zu **2b** erwies sich als heikel und wurde schliesslich dadurch realisiert, dass das (vorher isolierte) Disulfid **25** durch Jod-Katalyse mit **7** zur Reaktion gebracht wurde. Zwar blieb im vorliegenden Fall der präparative Erfolg der bislang nicht bekannt gewordenen [2] (mechanistisch noch



Figur. UV/VIS.-Spektrum von Nonamethyl-C,D-tetrahydrocorrin **29** in Äthanol (—) und in Äthanol/CF₃COOH (---). $c(\mathbf{29}) = 2,15 \cdot 10^{-5} \text{ mol/l}$

Schema 6



a) Konfiguration tentativ. b) Nicht optimiert.

unklaren) Katalyse mässig, in einem anderen Beispiel (vgl. *Schema 6* unten) hat sie sich jedoch gut bewährt. Zwecks Produktisolierung und sauberer hydrogenolytisch-decarboxylativer Entfernung der Benzoyloxycarbonyl-Schutzgruppe erwies es sich als lohnend, das Produkt der Kontraktionsstufe als (gut kristallisierenden) Nickel-Komplex **27** zu isolieren. Eliminierung der Cyan-Schutzgruppe von (*E/Z*)-**28** mit Kalium-*t*-butoxid unter striktem Sauerstoffausschluss und direkt anschliessende, höchst wahrscheinlich *via* **30** verlaufende (A → D)-Cyclisierung mit Trifluoressigsäure führte in ausgezeichneter Ausbeute vom metallfreien Secoligand-Diastereomergemisch (*E/Z*)-**28** zum gesuchten C,D-Tetradehydrocorrin **29**. Analytische und gut interpretierbare spektroskopische Daten stehen für die Konstitutionszuordnung **29** (vgl. *Tab.* sowie das UV./VIS.-Spektrum in der *Fig.*; weitere exper. Details zu den Reaktionen des *Schemas 5* s. [2])¹⁴⁾.

Bei den Reaktionssequenzen der *Schemata 4* und *5* ist die Kopplung zum Sulfid **26** die wohl heikelste Stufe, dies u.a. auch deshalb, weil die nucleophile Reaktivität des Enaminpartners **7** durch die *t*-Butyloxycarbonylgruppe verringert ist, und der Substituent das Reaktionszentrum zudem noch sterisch abschirmt. Die Platzierung einer Esterfunktion an dieser Stelle war für die eindeutige Fixierung der Enamindoppelbindung in exocyclischer Lage als nötig erachtet worden, und die leichte Spaltbarkeit der Esterfunktion erwies sich – wie oben erwähnt – als Voraussetzung für das Gelingen der

¹⁴⁾ Das C,D-Tetradehydrocorrin **29** lag in unserem Laboratorium schon zu einer Zeit vor, da unsere kürzlich publizierte Arbeit über die Bildung von Nickel(II)-C,D-tetradehydrocorrinaten durch komplexierende Tautomerisierung eines Seco-porphyrinogens [8] noch nicht durchgeführt war. Die Kenntnis des charakteristischen UV./VIS.-Spektrums des eigens zu Vergleichszwecken hergestellten Nickel(II)-Komplexes von **29** hatte jene Arbeit massgeblich erleichtert. Heute ist der Strukturtyp jener Nickel(II)-C,D-tetradehydrocorrinate durch eine Röntgenstrukturanalyse [8] belegt.

Tabelle. Spektroskopische Daten hergestellter Verbindungen^{a)}

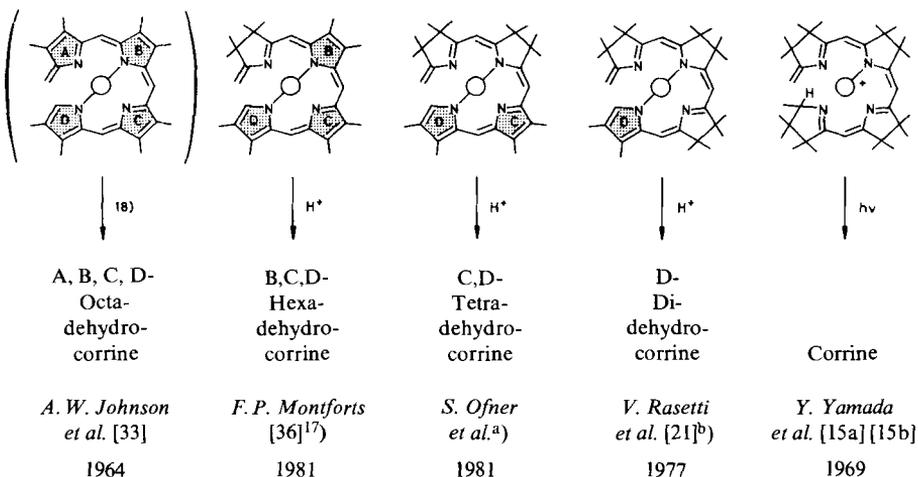
9a	Smp. 204° (Zers.). UV./VIS. (C ₂ H ₅ OH): 269 (4,03), 287 (3,80) S, 317 (3,58), 435 (4,45), 458 (4,38) S. IR. (KBr): 2215s (CN), 1620m, 1595w, 1565w, 1500m, 1432s. ¹ H- und ¹³ C-NMR.: vgl. [1]. MS.: 257 (95, M ⁺), 209 (100, M ⁺ – CH ₃ – SH).
9b	Smp. 186°. UV./VIS. (CH ₂ Cl ₂): 285 (4,24), 293 (4,18) S, 450 (4,53). IR. (CHCl ₃): 1700s (COOR), 1624m, 1592w, 1560w, 1499m. ¹ H- und ¹³ C-NMR.: vgl. [2]. MS.: 366 (100, M ⁺).
(E)-7	Smp. 182°. UV./VIS. (C ₂ H ₅ OH): 236 (4,08) S, 244 (4,11), 259 (3,75) S, 336 (4,56), 348 (4,51) S, 389 (3,00) S. ¹ H-NMR. (CDCl ₃): 1,02, 1,23, 1,23, 1,29 und 1,48 (4 s, 15 H, 5 CH ₃); 1,45 (s, 9 H); 2,46 und 2,60 (AB, J = 16, 2 H); 2,95 (d, J = 2, 2 H); 4,79 (s, 1 H); 5,23 (t, J = 2, 1 H); ca. 12,00 (s, HN).
(Z)-7	Smp. 103°. UV./VIS. (C ₂ H ₅ OH): 236 (4,20) S, 244 (4,23), 258 (3,92) S, 336 (4,44), 348 (4,39) S, 390 (2,54) S. ¹ H-NMR. (CDCl ₃): u. a. 2,49 (d, J = 1, 2 H); 4,77 (t, J = 1, 1 H); 4,81 (s, 1 H); ca. 11,9 (s, HN).
(E/Z)-21	Daten vgl. [1] und Fussnote 12.
(E/Z)-22	Smp. ca. 240° (Zers.) (E/Z) = 88:12. UV./VIS. (C ₂ H ₅ OH): 264 (4,30), 333 (4,35) S, 343 (4,37), 368 (4,04) S, 395 (3,83) S, 452 (4,11) S, 489 (4,35), 513 (4,37), 580 (3,76), 632 (4,30), 671 (3,59). ¹ H-NMR. (CDCl ₃): nur Signale von (E)-22: u. a. 3,16 (d, J = 2, 2 H, H ₂ C(8)); 4,89 (s, 1 H, H–C(5)); 5,88 (t, J = 2, 1 H, H–C(10)); 6,48 (s, 1 H, H–C(15)). MS.: 480 (45, M ⁺), 453 (100, M ⁺ – HCN).
23	Smp. > 240°. Daten identisch mit den in [13] angegebenen; vgl. auch [1].
25	Smp. 210° (Zers.). UV./VIS. (CHCl ₃): 270 (4,60), 453 (4,70). IR. (KBr): 1683s (COOR), 1612m, 1600m. ¹ H-NMR. (CDCl ₃): u. a. 6,49 (s, 2 meso-H). MS.: 730 (0,01, M ⁺), 366 (100). (Verbindung viel schwerer löslich als 10b)
(E/Z)-26 und (E/Z)-28:	Daten vgl. [2].
27 (Diastereomergemisch ca. 3:2)	Smp. 257° (Zers. zu Ni(II)-29). UV./VIS. (CH ₂ Cl ₂): 276 (4,32) S, 297 (4,38), 385 (4,34), 492 (3,72), 560 (3,90) S, 607 (4,20). MS.: 645 (57, M ⁺ , ⁵⁸ Ni), 484 (100, M ⁺ – COOBz – CN). Diastereomeren durch Chromatographie an Alox trennbar, Isomeren äquilibrieren in Abwesenheit von Säuren nicht; charakterisiert durch ¹ H-NMR. (vgl. [2]).
29	Smp. 247–249° (Zers.) aus CH ₂ Cl ₂ /Hexan. UV./VIS. (C ₂ H ₅ OH, rotviolett): 260 (4,32), 274 (4,29) S, 323 (4,27) S, 339 (4,37) S, 351 (4,41), 378 (4,35), 419 (3,70) S, 479 (3,70) S, 526 (4,08), 557 (4,19), 639 (3,46), 688 (3,41). UV./VIS. (C ₂ H ₅ OH + 1 Tropfen CF ₃ COOH pro 3 ml): 274 (4,39), 313 (4,28), 320 (4,27) S, 363 (4,48) S, 382 (4,63), 445 (3,99), 466 (4,00), 639 (3,98) S, 692 (4,20), vgl. Figur. IR. (CHCl ₃): 3260w (NH), 1643m, 1621s, 1596/1590s, 1561m. ¹ H-NMR. (CDCl ₃): 0,68, 1,18, 1,29, 1,35, 1,40, 1,99, 2,09, 2,12 und 2,16 (9s, 27 H, 9 CH ₃); 2,31 und 2,89 (AB-System, J = 16) überlagert von 2,60 und 2,83 (AB-System verbreitert, J = 16,5, 4 H); 4,84 (s, 1 H); 5,50 (s, verbreitert, 1 H); 6,69 (s, 1 H); 11,85 (br., 2 HN). ¹³ C-NMR.: vgl. [2]. MS.: 430 (5), 429 (31), 428 (100, M ⁺).
Verbindungen von Schema 6. Daten vgl. [3].	
a)	UV./VIS. (Lösungsmittel): λ _{max} in nm (log ε), S = Schulter. IR. (CHCl ₃): ν̄ in cm ⁻¹ ; s, m und w bedeuten stark, mittel bzw. schwach. ¹ H- und ¹³ C-NMR. (CDCl ₃): δ in ppm bezüglich Tetramethylsilan (= 0 ppm). MS.: m/z (relative Int. in %).

Kontraktionsstufe¹⁵⁾. Wir haben in diesem Zusammenhang den in Schema 6 formulierten Alternativweg der Kopplung des Hemicorrinoid-Teils mit einem Pyrromethen-Thiolactam-Partner studiert. Bei diesem Weg ist das nucleophile Reaktionszentrum des Enaminpartners **8** ein unsubstituiertes Methylidenkohlenstoffatom, indem die Enamindoppelbindung durch die benachbarten geminalen Methylgruppen in exocyclische Lage fixiert wird. In der Tat gelang die jodkatalysierte Kupplung des (vorher isolierten)

¹⁵⁾ Kürzlich hat F. P. Montforts (Institut für Organische Chemie, Universität Frankfurt) eine Modell-Chlorinsynthese entwickelt [32], in welcher ebenfalls eine Sulfidkontraktionsstufe des hier beschriebenen Typs vorkommt; dort wird für den Kupplungsschritt mit ausgezeichnetem Erfolg das Prinzip der bromierenden Kupplung angewandt (F. P. Montforts, Seminarvortrag ETH Zürich, 10. April 1981).

Disulfids **20** mit dem hemicorrinoiden Lactam **8** [15b] ausgezeichnet¹⁶⁾; die oxydative Kupplung des Thiolactams **9a** mit **8** durch Dibenzoylperoxid war nicht anwendbar, da **31** gegenüber dem Peroxid nicht stabil ist. Die Kontraktionsstufe **31**→**32** verlief unter gleichen Bedingungen wie in den Beispielen der Schemata 4 und 5 mit ungefähr gleichem Erfolg. Der präparative Vorteil, den dieser alternative Kopplungsweg bieten mag, zahlt sich aber - zumindest im Hinblick auf die Synthese von Isobakteriochlorinen - nicht aus, denn die nunmehr notwendige nachträgliche Einführung des Porphyrin-meso-Kohlenstoffatoms C(10) ist eher umständlich. Die Reaktionssequenz **32**→**33**→**34**→**35** ist mehr der Vollständigkeit halber, denn als Synthese eines Isobakteriochlorin-Derivats zu Ende geführt worden, wobei noch zu erwähnen bleibt, dass die (nicht mehr optimierte) Cyclisierungsstufe zwar im Nickel(II)-Komplex **34**, jedoch nicht im entsprechenden Zink(II)-Komplex gelang (exper. Angaben zu den Reaktionen des Schemas 6 vgl. [3]).

Schema 7



^{a)} Diese Arbeit.

^{b)} Vgl. auch die kürzlich von *Angst et al.* [8] beobachtete (A → D)-Cyclisierung eines Secoporphyrinogens.

Im Verein mit der kürzlich von *Montforts*¹⁷⁾ realisierten, analogen Ringschlussreaktion auf der Oxydationsstufe der B,C,D-Hexadehydrocorrins vervollständigt die hier mitgeteilte (A → D)-Cyclisierung zum C,D-Tetradehydrocorrins-Derivat **29** die experimentelle Dokumentation jenes Spektrums von (A → D)-Corrinoid-Ringschlussreaktionen, das von *A. W. Johnsons* [31] nunmehr bereits klassischen Dehydrobilin-Cyclisierungen zu Corrolen [33a] und Octadehydroocorrinaten [33b] auf der einen Seite, zur photochemischen 1,19-Secocorrin → Corrin-Cycloisomerisierung [15a] [15b] auf der anderen reicht. Die im Schema 7 in abstrahierter Form wiedergegebenen Ringschlüsse auf insgesamt fünf verschiedenen Corrinoid-

¹⁶⁾ Wir sind der sich hier stellenden Frage, ob unter diesen Bedingungen die Reaktion als «jodierende Kupplung» (vgl. [16]) abläuft, nicht nachgegangen.

¹⁷⁾ Privatmitteilung; wir danken Herrn Dr. *Montforts* für die Erlaubnis, seine Ergebnisse vor dem Erscheinen seiner Publikation hier zu erwähnen.

Oxydationsstufen¹⁸⁾ illustrieren die ausserordentliche, konstitutionelle und mechanistische Breite des Zugangs *via* (A → D)-Ringschluss zum C,N-Gerüst der Corrinoiden; dabei sind sowohl auf der Seite der *Johnsonschen* Cyclisierungen [31], als auch auf jener der 1,19-Secocorrin → Corrin-Cycloisomerisierung [37] zahlreiche Varianten bekannt, und auf den intermediären Oxydationsstufen (vgl. z.B. [8]) dürften noch weitere solche existieren. Diese Vielfältigkeit der Bildungswege ist im Hinblick auf die Frage nach dem Ursprung der Corrinstruktur [4] von Belang.

Die Arbeit wurde vom *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* unterstützt. Herrn Dr. *Engelbert Zass* danken wir für seine Hilfe bei der Fertigstellung des Manuskripts.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *V. Rasetti*, «Synthese eines Nickel(II)-A^{18,19}-dehydrocorrinatins und eines Isobakteriochlorins», Diss. ETH Zürich Nr. 6462, Juris Druck + Verlag, Zürich 1979.
- [2] *S. Ofner*, «Synthese eines Isobakteriochlorins und eines C,D-Tetrahydrocorrins», Diss. ETH Zürich (erscheint demnächst).
- [3] *B. Zehnder*, Diss. ETH Zürich (in Vorbereitung).
- [4] *A. Eschenmoser*, 'Chemical Synthesis of Corrinoids: Current Problems and Recent Advances', in 'Vitamin B₁₂', Herausgeber B. Zagalak & W. Friedrich, Walter de Gruyter, Berlin 1979, S. 89-117.
- [5] *J.E. Johansen, V. Piermattie, Ch. Angst, E. Diener, Ch. Kratky & A. Eschenmoser*, *Angew. Chem.* 93, 273 (1981).
- [6] *J.E. Johansen, Ch. Angst, Ch. Kratky & A. Eschenmoser*, *Angew. Chem.* 92, 141 (1980); *ibid. Int. Ed.* 19, 141 (1980).
- [7] *Ch. Angst, M. Kajiwara, E. Zass & A. Eschenmoser*, *Angew. Chem.* 92, 139 (1980); *ibid. Int. Ed.* 19, 140 (1980).
- [8] *Ch. Angst, Ch. Kratky & A. Eschenmoser*, *Angew. Chem.* 93, 275 (1981).
- [9] *A.W. Johnson*, *Chem. Soc. Rev.* 9, 125 (1980) und dort zit. Lit.
- [10] *R. Bonnett*, in 'The Porphyrins', Herausgeber D. Dolphin, Vol. 1, Academic Press, New York 1978, S. 1; vgl. auch *Pure Appl. Chem.* 51, 2251 (1979); *ibid.* 48, 495 (1976).
- [11] *L.M. Siegel, M.J. Murphy & H. Kamin*, *J. Biol. Chem.* 248, 251 (1973); *M.J. Murphy, L.M. Siegel, H. Kamin & D. Rosenthal*, *ibid.* 248, 2801 (1973).
- [12] *A.R. Battersby & E. McDonald*, *Bioorg. Chem.* 7, 161 (1978) und dort zit. Lit.; *A.I. Scott*, *Acc. Chem. Res.* 11, 29 (1978) und dort zit. Lit.
- [13] *F.P. Montforts, S. Ofner, V. Rasetti, A. Eschenmoser, W.-D. Woggon, K. Jones & A.R. Battersby*, *Angew. Chem.* 91, 752 (1979); *ibid. Int. Ed.* 18, 675 (1979).
- [14] *P. Naab, R. Lattmann, Ch. Angst & A. Eschenmoser*, *Angew. Chem.* 92, 143 (1980); *ibid. Int. Ed.* 19, 143 (1980).
- [15] a) *A. Eschenmoser*, *Quart. Rev.* 24, 366 (1970); *idem*, *Naturwissenschaften* 61, 513 (1974); b) *Y. Yamada, D. Miljkovic, P. Wehrli, B. Golding, P. Löliger, R. Keese, K. Müller & A. Eschenmoser*, *Angew. Chem.* 81, 301 (1969); *ibid. Int. Ed.* 8, 343 (1969); c) *P. Löliger*, «Darstellung eines die Ringe B und C umfassenden Zwischenproduktes zur Synthese von Vitamin B₁₂», Diss. ETH Zürich Nr. 4074, Juris Druck + Verlag Zürich 1968; *B.T. Golding*, 'Vitamin B₁₂', in D.H.R. Barton &

¹⁸⁾ Das eingeklammerte Formelbild in *Schema 7* entspricht nicht unmittelbar der ursprünglich realisierten Durchführungsform der *Johnsonschen* (A → D)-Cyclisierung zu Octadehydrocorrinatins [33b]; diese wurde ausgehend von 10,23-Dihydrobilin-Derivaten oxydativ in basischem Medium durchgeführt und deren Cyclisierungsschritt kann vermutlich auf der Hexa-, Hepta- oder Octadehydro-Oxydationsstufe ablaufen. Das dem Formelbild gemässe Reaktionsverhalten ist in später beobachteten Verhaltensweisen von Octadehydrocorrinatins impliziert [34], vgl. besonders [35]. Zur Nomenklatur des Dehydrierungsgrades vgl. Fussnote 2.

- W.D. Ollis' 'Comprehensive Organic Chemistry', Vol. 5, Herausgeber E. Haslam, Pergamon Press, Oxford 1979, S. 549, 557; d) R.B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* 25, 283 (1971); W. Fuhrer, «Totalsynthese von Vitamin B₁₂: der photochemische Weg», Diss. ETH Zürich Nr. 5158, Juris Druck+Verlag, Zürich 1973; P. Schneider, «Totalsynthese von Derivaten des Dicyanocobalt(II)-5,15-bis-nor-cobyrinsäure-heptamethylesters», Diss. ETH Zürich Nr. 4819, Juris Druck+Verlag, Zürich 1972; e) M. Roth, P. Dubs, E. Götschi & A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* 54, 710 (1971).
- [16] a) A. Fischli & A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 79, 865 (1967); *ibid.* *Int. Ed.* 6, 866 (1967); b) E. Götschi, W. Hunkeler, H.J. Wild, P. Schneider, W. Fuhrer, J. Gleason & A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 85, 950 (1973); *ibid.* *Int. Ed.* 12, 910 (1973); c) E. Götschi & A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 85, 952 (1973); *ibid.* *Int. Ed.* 12, 912 (1973).
- [17] S. Blechert, «Sulfidkontraktion», *Nachr. Chem. Techn. Lab.* 28, 577 (1980).
- [18] J.D. Loudon, in 'The Chemistry of Organic Sulfur Compounds', Herausgeber N. Kharash, Vol. 1, Pergamon Press, London 1961, S. 299; B.P. Stork & A.J. Duke, 'Extrusion Reactions', Pergamon Press, Oxford 1967, S. 91–107.
- [19] a) A. Gossauer & W. Hirsch, *Liebigs Ann. Chem.* 1974, 1496; b) H. Scheer, *Angew. Chem.* 93, 230, 231 (1981).
- [20] D. Lloyd & H. McNab, *Angew. Chem.* 88, 496 (1976); *ibid.* *Int. Ed.* 15, 459 (1976).
- [21] V. Rasetti, B. Kräutler, A. Pfaltz & A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 89, 475 (1977); *ibid.* *Int. Ed.* 16, 459 (1977).
- [22] A. Gossauer, «Die Chemie der Pyrrole», Springer Verlag, Berlin 1974.
- [23] K. Ichimura, S. Ichikawa & K. Imura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 49, 1157 (1976).
- [24] G.M. Badger, R.L.N. Harris & R.A. Jones, *Aust. J. Chem.* 17, 1022 (1964).
- [25] G.M. Badger, R.A. Jones & R.L. Laslett, *Aust. J. Chem.* 17, 1157 (1964); W.G. Terry, A.G. Jackson, G.W. Kenner & G. Kornis, *J. Chem. Soc.* 1965, 4382.
- [26] H. Fischer & H. Hoefelmann, *Liebigs Ann. Chem.* 533, 216 (1938).
- [27] A.W. Johnson, E. Markham, P. Price & K.B. Shaw, *J. Chem. Soc.* 1958, 4254.
- [28] M.J. Broadhurst, R. Grigg & A.W. Johnson, *J. Chem. Soc. Perkin I* 1972, 1124; *idem*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1969, 23; *idem*, *ibid.* 1970, 807.
- [29] A. Eschenmoser, *Pure Appl. Chem.* 20, 1 (1969).
- [30] A.P. Johnson, P. Wehrli, R. Fletcher & A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 80, 622 (1968); *ibid.* *Int. Ed.* 7, 623 (1968); P.M. Müller, S. Farooq, B. Hardegger, W.S. Salmond & A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 95, 954 (1973); *ibid.* *Int. Ed.* 12, 914 (1973).
- [31] A.W. Johnson, *Chem. in Britain* 3, 253 (1967) (Simonsen Lecture); *idem*, *Chem. Soc. Rev.* 4, 1 (1975) (Pedler Lecture); vgl. auch [9] (Robinson Lecture).
- [32] F.P. Montforts, *Angew. Chem.* (im Druck).
- [33] a) A.W. Johnson & I.T. Kay, *Proc. Chem. Soc.* 1964, 89; *J. Chem. Soc.* 1965, 1620; b) D. Dolphin, R.L.N. Harris, A.W. Johnson & I.T. Kay, *ibid.* 1964, 359; D. Dolphin, R.L.N. Harris, J.L. Huppertz, A.W. Johnson & I.T. Kay, *J. Chem. Soc. C* 1966, 30; I.O. Dicker, R. Grigg, A.W. Johnson, H. Pinnock, K. Richardson & P. van den Broek, *J. Chem. Soc. C* 1971, 536.
- [34] R. Grigg, A.W. Johnson, K. Richardson & K.W. Shelton, *J. Chem. Soc. C* 1969, 655.
- [35] R. Grigg, A.P. Johnson, A.W. Johnson & M.J. Smith, *J. Chem. Soc. C* 1971, 2457.
- [36] F.P. Montforts, in Vorbereitung.
- [37] a) A. Eschenmoser, *Chem. Soc. Rev.* 5, 377 (1976); b) A. Pfaltz, B. Hardegger, P.M. Müller, S. Farooq, B. Kräutler & A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* 58, 1444 (1975); c) A. Pfaltz, N. Bühler, R. Neier, K. Hirai & A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* 60, 2653 (1977); V. Rasetti, A. Pfaltz, Ch. Kratky & A. Eschenmoser, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78, 16 (1981).