

Vitamin B₁₂, Katalysator für die CC-Bindungsknüpfung in organisch- chemischen Synthesen

Rolf Scheffold*

Professor Albert Eschenmoser zum 60. Geburtstag gewidmet

Das Vitamin B₁₂ ist Baustein eines Cofaktors, der in der lebenden Zelle chemische Reaktionen auslöst und steuert, die für den Stoffwechsel des Organismus notwendig sind. Ohne die Frage nach dem «Warum» völlig beiseite zu schieben, befasst sich der Chemiker vor allem mit der Frage nach dem «Wie». Auf der Suche nach Antwort(en) wurde gefunden, dass hierbei der Knüpfung und Spaltung einer Bindung zwischen dem Zentralatom Cobalt und einem Kohlenstoffatom wesentliche Bedeutung zukommt. – Den Chemiker, der sich mit der Synthese organischer Verbindungen und mit der Katalyse durch Metallkomplexe beschäftigt, müssen die Befunde und Hypothesen seiner «biochemischen» Kollegen brennend interessieren, ist es doch gerade Vitamin B₁₂, das spektakuläre synthesekatalytische Funktionen ausübt. Dieser Fortschrittsbericht geht der Frage nach, ob und wie die aussergewöhnliche Verbindung Vitamin B₁₂ als Katalysator bei in-vitro-Synthesen nutzbringend verwendet werden kann.

1. Einleitung

Die aufgrund experimenteller Untersuchungen im Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule (ETH) Zürich von Eschenmoser aufgestellte «Protocobyrsäure-Hypothese»^[1] ist epochal. Sie besagt, dass es eine Reaktionsfolge gibt, nach der aus einfachsten Molekülen unter präbiotischen Bedingungen Uroporphyrinogen, die «Muttersubstanz aller Porphyrine und Corrine», und daraus Protocobyrsäure, eine unmethylierte Vorstufe von Cobyräure, entstehen können. Das archaische Grundmuster des makrocyclischen Tetrapyrrols hat sich als dermassen tauglich und variierbar erwiesen, dass es als wesentliches Strukturelement lebenswichtiger Verbindungen bei der Entwicklung der irdischen Biosphäre vom Archaeobacterium bis zum Homo sa-

piens immer wieder und in jeweils funktional optimierter Form reproduziert wurde. Eschenmoser^[1] weist auf den Zusammenhang zwischen der Stellung von Organismen in der entwicklungsgeschichtlichen Abfolge und dem Oxidationsgrad der von ihnen erzeugten porphinoïden Verbindungen hin. Im Vergleich zur Muttersubstanz Uroporphyrinogen mit acht Doppelbindungen sind die «frühen» Strukturtypen stärker reduziert; der Ni-Komplex Faktor F430^[2] enthält nur fünf, der Co-Komplex Vitamin B₁₂^[3] nur sechs Doppelbindungen im zentralen Ligandensystem. Die «späteren» Strukturtypen sind hingegen stärker oxidiert; so enthält das Grün der Pflanzen (Chlorophyll a) zehn und das Rot des Blutes (Häm) elf Doppelbindungen im porphinoïden Liganden.

Das Augenmerk des an der Synthese organischer Verbindungen interessierten Chemikers richtet sich besonders auf Verbindungen des «frühen» Strukturtyps, da diese biochemischen Cofaktoren bei dem Aufbau und der Umwandlung von Kohlenstoffverbindungen eine vitale Rolle als

Katalysatoren spielen. Ganz im Vordergrund steht dabei das für menschliches Leben unentbehrliche, aber nur von Bakterien bereitete Vitamin B₁₂.

Zwei Vitamin B₁₂-Derivate, die je eine Co-C-Bindung enthalten, spielen in biochemischen Prozessen eine Schlüsselrolle: Methyl-cob(III)alamin^[4] ist unter anderem an der bakteriellen Acetatsynthese beteiligt; wesentliche Beiträge zum Verständnis dieser Reaktion wurden kürzlich von Kräutler^[5] publiziert. Die komplizierteste niedermolekulare Verbindung ist Desoxyadenosyl-cob(III)alamin (Coenzym B₁₂)^[6]; als prosthetische Gruppe von B₁₂-Enzymen ist es für eine Reihe von Reaktionen^[7], insbesondere auch einzigartiger Umlagerungen von Kohlenstoffgerüsten^[8], ausschlaggebend. Die Stereochemie dieser Reaktionen ist in bezug auf das metabolisierte Substrat weitgehend bekannt^[8]. Die Wirkungsweise von Coenzym B₁₂ konnte allerdings noch nicht widerspruchsfrei geklärt werden. Zu ihrer Deutung wird heute die folgende Hypothese bevorzugt: Der reaktionsauslösende Schritt ist die homolytische Spaltung^[9] der relativ schwachen Co-C-Bindung^[10]. Das dabei entstehende Desoxyadenosyl-Radikal abstrahiert ein H-Atom aus dem enzymgebundenen Substratmolekül, welches danach Umlagerungen auf der Stufe aktivierter, jedoch nicht freier Radikale^[11] erfährt. Geschlossen wird der Katalysezyklus durch Rücktransfer eines H-Atoms auf das umgelagerte Substrat-Radikal und neuerliche Bildung der Co-C-Bindung im Coenzym. Die Frage nach der genauen Natur der Zwischenstufen und damit nach dem Mechanismus corrinabhängiger Enzymreaktionen ist freilich noch kaum beantwortet.



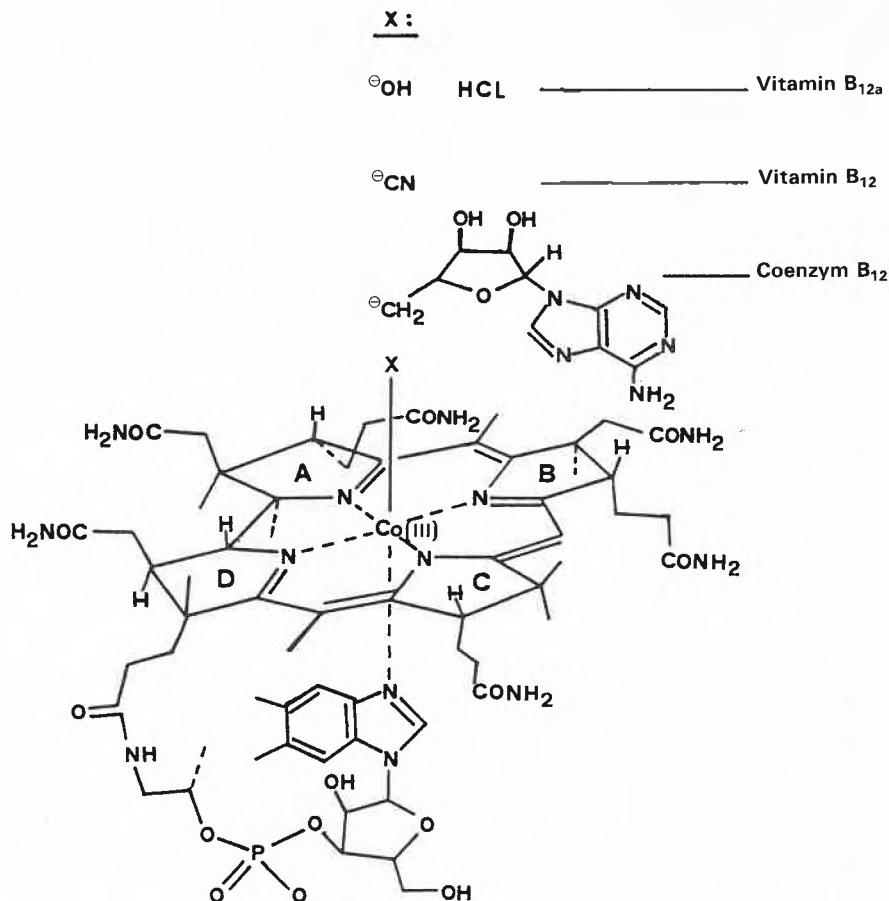
Rolf Scheffold: Geboren am 28. Februar 1932 in St. Gallen. 1948–1950 Laborantenlehre, 1950–1953 Chemiestudium am Technikum Winterthur (Textilchemie). 1953–1955 Industrietätigkeit als Textilchemiker bei J. R. Geigy AG, Basel. Ab Herbst 1955 Chemiestudium an der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich; Diplom-Chemiker ETH 1959; Promotion bei Prof. A. Eschenmoser 1962. Nach Postdoktoranden-Tätigkeit an der ETH Zürich 1968 Assistenzprofessor am Organisch-chemischen Institut der Universität Fribourg. 1972 Berufung als ordentlicher Professor an das Institut für Organische Chemie der Universität Bern. Forschungsinteressen: Organische Chemie, insbesondere Synthesemethoden und Chemie porphinoïder Metallkomplexe.

* Korrespondenz: Prof. Dr. R. Scheffold
Institut für Organische Chemie
Universität Bern
Freiestrasse 3, CH-3012 Bern

Mehrere Derivate von Vitamin B₁₂ kommen wegen industrieller Fermentationsprozesse^[12] relativ billig auf den Markt und stehen so als Katalysatoren von in-vitro-Reaktionen zur Verfügung. Die bis 1982 veröffentlichten Arbeiten über Vitamin B₁₂-katalysierte Reaktionen sind in einer Übersicht zusammengefasst^[13]. Neuere Untersuchungen von Fischli et al. zielen auf die hochinteressante Problematik der C,C-Umlagerung^[14].

Das Ziel der Arbeiten unserer Berner Gruppe ist die Entwicklung von Synthesemethoden unter Verwendung von porphinoideen Metallkomplex-Katalysatoren^[13]. Obwohl dem Chemiker heute bereits ein Arsenal verschiedenster Verfahren zur Verfügung steht, ist es ratsamer denn je, die inhärente Reaktivität von Metallkomplexen potentiell präbiotischen Ursprungs für die organisch-chemische Synthese praktisch nutzbar zu machen. Erweiterte Kenntnisse der Chemie dieser Verbindungen sollten zu selektiven, biomimetischen und ökologisch unbedenklichen Syntheseverfahren führen.

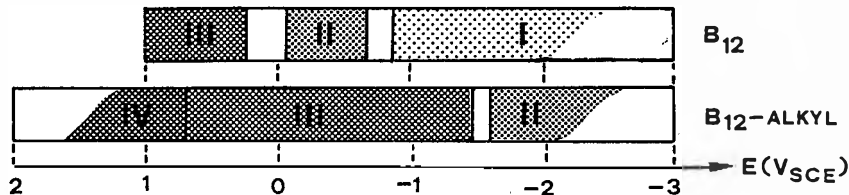
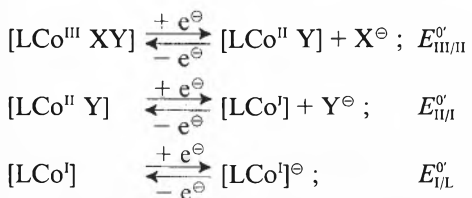
Im folgenden wird in einem Überblick über unsere, zum Teil noch nicht im Detail veröffentlichten Studien der Vitamin B_{12a}-katalysierten Knüpfung von C-C-Bindungen berichtet.



2. Grundzüge der Chemie porphinoideer Cobaltkomplexe

Die Chemie von Cobaltkomplexen mit vierzähligen porphinoideen Liganden L ist im wesentlichen gekennzeichnet durch Elektrontransfer-Reaktionen und damit gekoppelte Variation in Zahl und Art der zusätzlichen axialen Liganden X und Y.

Komplexe von Co^{III} mit der Valenzelektronenkonfiguration d⁶ sind oktaedrisch, diamagnetisch und haben zwei axiale Liganden, [LCo^{III} XY]. Die Einelektronen-Reduktion zur Stufe der paramagnetischen d⁷-Komplexe [LCo^{II} Y] geht einher mit der Abspaltung eines axialen Liganden X. Bei einer weiteren Einelektronen-Reduktion werden unter Abspaltung des zweiten axialen Liganden Y die diamagnetischen d⁸-Komplexe [LCo^I] erhalten, welche neben dem planoiden vierzähligen Macrocyclus keine anderen Liganden aufweisen. Bei noch weitergehender Reduktion tritt das Elektron in das π-System des porphinoideen Liganden L ein. Charakteristisch für diese Reaktionen sind die elektrochemisch messbaren Redoxpotentiale E⁰.



Schema 1. Existenzbereiche für vier Co-Oxidationsstufen von Vitamin B₁₂-Derivaten bei variablem Elektrodenpotential (in Volt versus gesättigte Kalomel-Elektrode).

Die Redoxpotentiale E⁰_{III/II} und E⁰_{II/I} porphinoideer Cobaltkomplexe sind nur wenig von der Art des Makrocyclus L, aber stark von Eigenschaften der axialen Liganden X und Y abhängig. Hingegen wird E⁰_{I/L} massgeblich durch L, nicht aber durch X oder Y bestimmt. Prinzipiell lassen sich zwei Typen von axialen Liganden unterscheiden: schwache Basen (z. B. Halogenide, OH[⊖], CN[⊖]), die reversibel vom Zentralatom koordiniert werden, und starke Basen (z. B. Alkyl-Anionen), die nur in der koordinierten Form existieren und nach Abspaltung aus dem Komplex sofort irreversible Folgereaktionen eingehen.

Savéant et al. studierten das elektrochemische Verhalten von Vitamin B₁₂^[15] und von Alkyl-cobalaminen^[16]. Vereinfachend kann man die Befunde in einem Diagramm (Schema 1) zusammenfassen, in dem die durch die Potentiale der Elektronentransfer-Reaktionen separierten Existenzbereiche von B₁₂-Derivaten auf den formalen

Co-Oxidationsstufen +IV bis +I eingetragen sind.

Die ausgeprägte Verschiebung der entsprechenden Existenzbereiche von Alkyl-B₁₂-Derivaten zu negativerem Potential (bezogen auf B₁₂ mit X = Halogenid, OH oder Solvens) kann durch die verstärkte Aufspaltung der Energieniveaus im 3-Zentren-MO des Axialsystems Alkyl-Co-Y (Anhebung des LUMO) interpretiert werden^[17]. Die katalytische Wirkung von Vitamin B₁₂ in organisch-chemischen Reaktionen, die auf der raschen und unter gleichen Reaktionsbedingungen stattfindenden Knüpfung und Spaltung von Co-C-Bindungen beruht, ist auf Potentialbereiche beschränkt, über die Schema 1 übersichtlich informiert (vgl. auch Tabellen 1 und 2).

Die Bildung und Spaltung der Co-C-Bindung und damit die Aktivierung organischer Substrate für Folgereaktionen, die über potentielle Carbanionen, Radikale

Tabelle 1. Bildung der Co-C-Bindung von Alkyl-cob(III)alamin [LCo^{III} YR]. R[⊖] symbolisiert potentielle Carbanionen^[18] oder elektronenreiche Olefine^[19], R[⊙] potentielle Radikale wie *tert*-Alkylhalogenide^[20], R[⊕] potentielle Carbeniumionen wie Alkylhalogenide^[21].

Reaktionstyp	Reaktion	Potentialbereich (V vs. SCE)
Ligandenaustausch	[LCo ^{III} XY] + R [⊖] \xrightarrow{a} [LCo ^{III} YR] + X [⊖]	ca. 1 bis ca. 0.3
Radikalkombination	[LCo ^{II} Y] + R [⊙] \xrightarrow{b} [LCo ^{III} YR]	ca. 0 bis ca. -0.6
Oxidative Addition	[LCo ^I] + R-Y \xrightarrow{c} [LCo ^{III} YR]	ca. -0.9 bis ca. -2.0

Tabelle 2. Spaltung der Co-C-Bindung von Alkyl-cob(III)alamin [LCo^{III} YR]. Die Formeln in geschweiften Klammern stehen für Zwischenprodukte oder Übergangszustände; R[⊖], R[⊙] und R[⊕] symbolisieren Kohlenstoff-Spezies im Übergangszustand von Folgereaktionen. Literaturübersicht über Spaltungsreaktionen vgl. ^[13].

Reaktionstyp	Reaktion	Potentialbereich (V vs. SCE)
Oxidative Spaltung	$\xrightarrow{-e^{\ominus}}$ {LCo ^{IV} YR} [⊕] $\begin{cases} d \rightarrow \text{[LCoIII Y]⊕ + R⊙ \\ e \rightarrow \text{[LCoII Y] + R⊕ \end{cases}$	positiver als ca. 0.7
Spaltung über photochemische oder thermische Anregung	$\begin{matrix} hv \\ \text{bzw. } \Delta \end{matrix}$ {LCo ^{III} YR} [*] $\begin{cases} f \rightarrow \text{[LCoIII Y]⊕ + R⊕ \\ g \rightarrow \text{[LCoII Y] + R⊙ \\ h \rightarrow \text{[LCoI] + R⊕ + Y⊖ \end{cases}$	ca. 0.7 bis -1.4
Reduktive Spaltung	$\xrightarrow{+e^{\ominus}}$ {LCo ^{II} YR} [⊖] $\begin{cases} i \rightarrow \text{[LCoII Y] + R⊕ \\ k \rightarrow \text{[LCoI] + R⊙ + Y⊖ \end{cases}$	negativer als ca. -1.5

oder Carbeniumionen verlaufen, ist grundsätzlich in allen Potentialbereichen möglich^[22]. Im Hinblick auf die zu erwartende Anwendungsbreite bei der organisch-chemischen Synthese ist jedoch die mild-reduktive Katalyse (die präbiotischen oder «frühbiotischen» Bedingungen entsprechen sollte) eindeutig zu bevorzugen. Unter dieser Voraussetzung bieten sich von den in den Tabellen 1 und 2 angegebenen Einzelschritten vor allem *b* und *c* für die Bildung und *f*, *g*, *i* sowie *k* für die Spaltung der Co-C-Bindung an.

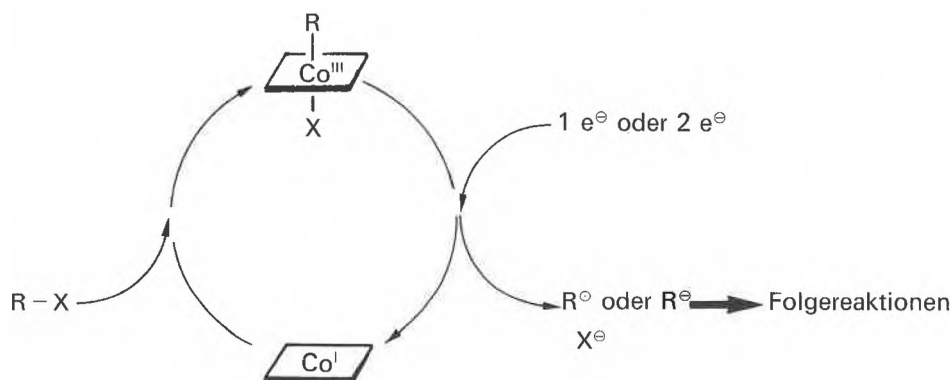
Der reduktive Katalysezyklus, der ein Co^I-Derivat als Zwischenprodukt und daher ein Reduktionspotential negativer als -0.9 V (vgl. Schema 1) voraussetzt, ist in Schema 2 dargestellt.

Dieser Zyklus lässt sich experimentell prüfen, wenn die Strukturen der darin auftretenden Zwischenprodukte und die Reaktionen, durch welche sie ineinander umgewandelt werden, aufgeklärt werden können.

Zur Frage nach den Strukturen:

Im Katalysezyklus (Schema 2) treten zwei Zwischenprodukte auf, ein Co^I- und ein Alkyl-Co^{III}-Komplex.

Durch chemische oder elektrochemische Reduktion kann aus dem roten Vitamin B_{12a} der grüne Co^I-Komplex Vitamin B_{12s} in Lösung hergestellt werden. Dieses Reduktionsprodukt wurde bisher nicht isoliert, ist jedoch elektrochemisch^[15] und spektroskopisch^[23] hinreichend charakterisiert.



Schema 2. Reduktiver Katalysezyklus von Vitamin B₁₂. Das Rechteck symbolisiert das Corrin-System, X einen axialen Liganden und R-X ein elektrophiles Substrat, z. B. ein Alkylhalogenid.

Zum anderen gibt es von Alkyl-cob(III)alamin-Derivaten und verwandten Co^{III}-Komplexen bereits mehrere Röntgen-Strukturanalysen^[24, 25].

Die erste vergleichende Strukturanalyse eines Co^I- und eines Alkyl-Co^{III}-Komplexes mit gleichem porphinoïden Liganden gelang ausgehend von einer B₁₂-Modellverbindung, die in fünf Stufen nach Schema 3 aus Aceton zugänglich ist^[26, 27].

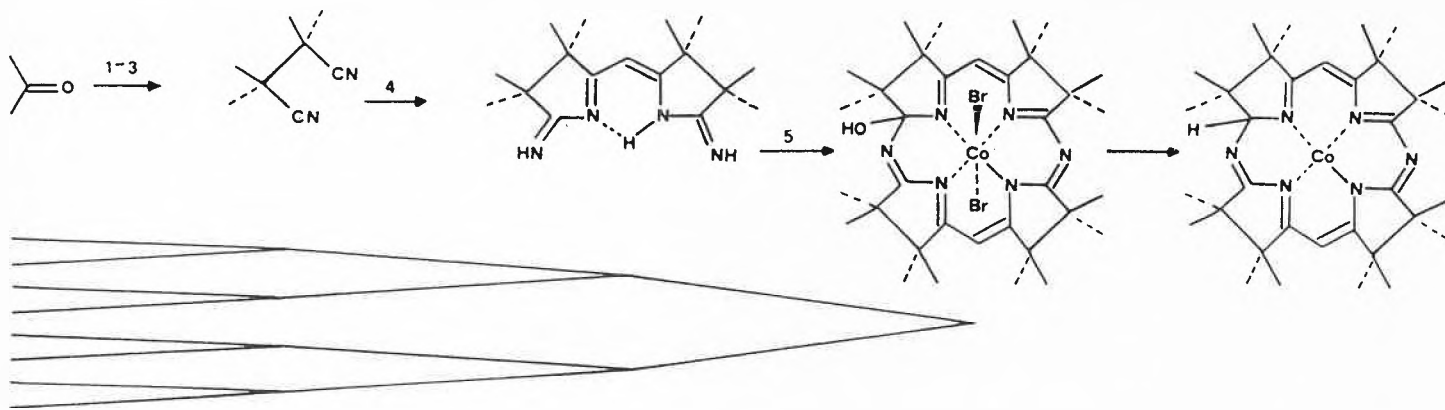
Die Reduktion des Dibromo-Co^{III}-Derivats ergibt den extrem oxidationsempfindlichen, grünen Co^I-Komplex (in Schema 3 rechts), der kristallisiert und dessen Struktur röntgenographisch bestimmt wurde^[28]. Dieser Co^I-Komplex weist erwartungsgemäss keine axialen Liganden auf. Die Atome im Makrocyclus sind planoid mit leicht sattelförmiger Deformation angeordnet. Das Co-Atom befindet sich in der besten Ebene der vier N-Ligandatome, der mittlere Co-N-Abstand beträgt 1.91 Å. Aufschlussreich ist der Strukturvergleich mit dem Co^{III}-Komplex, welcher das gleiche porphinoïde Äquatorialsystem, jedoch zusätzlich als axiale Liganden am Co^{III} eine Trifluormethansulfonyl-Gruppe und eine *trans*-4-Methoxycyclohexyl-Gruppe aufweist^[29]. In diesem Co^{III}-Komplex ist der porphinoïde Ligand ebenfalls planoid, die sattelförmige Deformation ist jedoch stärker ausgeprägt als beim Co^I-Komplex^[30]. Das Zentralatom liegt in der besten Ebene der vier N-Ligandatome, der mittlere Co-N-Abstand ist mit 1.93 Å innerhalb der Standardabweichung interessanterweise ungefähr gleich gross wie im Co^I-Komplex. Die Co-C-Bindung von 2.01 Å Länge ist um 6-8° bezüglich der Normalen durch die beste Ebene der vier N-Ligandatome in Richtung eines *meso*-N-Atoms geneigt. Die beiden Winkel Co-C_α-C_β am Co-gebundenen C-Atom betragen 104.0 und 111.5° (vgl. dazu^[25]).

Die strukturelle Ähnlichkeit des äquatorialen Liganden der Co^I- und Co^{III}-Komplexe ist vermutlich mitentscheidend für die nur sehr kleine Aktivierungsenergie beim Elektrontransfer in Reaktionen von porphinoïden Co^I-Komplexen mit Alkylhalogeniden.

Zur Frage nach den Reaktionen:

Die Reaktion des Co^I-Komplexes mit R-X (vgl. Schema 2) unter Bildung des Alkyl-Co^{III}-Komplexes wird als «oxidative Addition» bezeichnet, da die pauschale Strukturänderung einer Erhöhung der Oxidations- wie auch der Koordinationszahl des Zentralatoms entspricht. Mechanistisch erscheinen folgende Vorgänge plausibel:

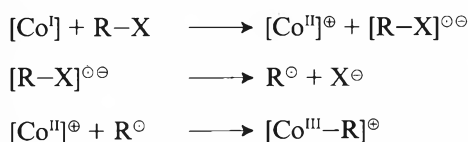
- Nucleophile Substitution von X am Kohlenstoffatom von R-X durch das «Supernucleophil» Co^I^[31] unter Inversion der Konfiguration am C-Atom (klassische S_N2-Reaktion). Überwiegende (zu 83%), aber nicht vollständige Inversion wurde von Rétéy et al. bei der Reaktion von Vitamin B_{12s} mit (1R)- und (1S)-[1-²H₁]-Ethyl-*p*-toluolsulfonat festgestellt^[32]. Die Frage, ob andere Sub-



Schema 3. Synthese einer Vitamin B₁₂-Modellverbindung. 1: H₂N-NH₃[⊕] HSO₄[⊖], NaCN; 2: Br₂; 3: A (120°C); 4: CH₃MgI/Toluol; 5: [Et₄N]₂[CoBr₄], O₂.

strate sich mit Co^I-Komplexen ebenfalls in einer S_N2-Reaktion unter Inversion umsetzen, muss offen bleiben, da mehrere dafür sprechende Interpretationen^[33], später widerlegt wurden^[34].

– Mehrschrittiger Elektronentransfer:



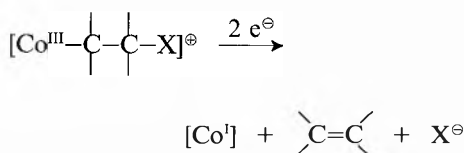
Diese Reaktionsfolge zeigt ebenfalls eine Kinetik zweiter Ordnung (je erster Ordnung für [Co^I] und R-X), die Stereochemie der Produkte wird allerdings nicht vom Edukt vorbestimmt. Mit dem Elektronentransfer-Mechanismus können die experimentellen Befunde für die Reaktion von Co^I-Komplexen mit Alkylhalogeniden zu Alkyl-Co^{III}-Derivaten widerspruchsfrei gedeutet werden, wie unter anderem Arbeiten von Tada et al.^[34,35] und Krätler et al.^[36] bestätigen. *sec*-Alkyljodide und -bromide ergeben die thermodynamisch stabileren Alkyl-Co^{III}-Komplexe, und zwar unabhängig von der Stereochemie der Edukte R-X. Dies wurde an den Umsetzungen von 3α- und 3β-Iodcholestan^[37] sowie von *cis*- und *trans*-4-Methoxycyclohexylbromid^[13,29] mit der Vitamin B₁₂-Modellverbindung von Schema 3 nachgewiesen.

Die enorme (kinetische) Reaktivität porphinoider Co^I-Komplexe bei Reaktionen mit Alkylhalogeniden R-X^[38] wird vermutlich auch durch den makrocyclischen äquatorialen Liganden stark beeinflusst, da die mit dem Elektronentransfer einhergehende Reorganisation des Ligandensystems (Solvathülle von Co) nur mit geringen Strukturänderungen verbunden und daher die Aktivierungsenergie klein ist^[39,40]. Sowohl der Zerfall des Radikal-anions [R-X]^{⊖⊖} in R[⊖] und X[⊖]^[40] als auch die Bildung der Co-C-Bindung aus [Co^{II}][⊕] und R[⊖]^[41] sind rasche Folgeschritte und nicht geschwindigkeitsbestimmend.

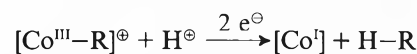
Praktisch lassen sich Alkyl- oder Acylcob(III)alamin leicht elektrochemisch herstellen. Dazu wird Vitamin B_{12a} zusammen mit R-X im Kathodenraum einer Elektrolysezelle bei konstantem Potential von -0.9 bis ca. -1.2 V (vs. SCE) in einem Lösungsmittel (z. B. Alkohol, Acetonitril oder Dimethylformamid) in Gegenwart eines Hilfelektrolyten (z. B. LiClO₄) im Dunkeln elektrolysiert. Die elektrochemische Synthese ergibt sehr reine Produkte in hoher Ausbeute; sie ist daher im allgemeinen der Synthese mit chemischen Reduktionsmitteln wie z. B. NaBH₄^[42] vorzuziehen. Wird das Reduktionspotential unter die Grenze des Existenzbereichs des Alkyl-Co^{III}-Komplexes gesenkt (vgl. Schema 3), wird Licht eingestrahlt oder Wärme zugeführt^[43], so treten Folgereaktionen unter Spaltung der Co-C-Bindung ein. Für die hier vornehmlich zu diskutierende Problematik der Vitamin B₁₂-katalysierten Knüpfung von C-C-Bindungen ist die reduktive sowie die photolytische Spaltung der Co-C-Bindung von Interesse.

Die reduktive Spaltung der Co-C-Bindung in Acyl- und Alkylcob(III)alamin vollzieht sich unmittelbar nach dem Elektronentransfer im Potentialbereich negativer als ca. -1.4 V (vs. SCE)^[16,17]. Die Folgereaktionen des C-Fragments hängen von dessen Struktur und den Reaktionsbedingungen ab. Der restliche Co-Komplex wird bei diesem Potential sofort bis zur Co^I-Stufe reduziert (vgl. Schema 1) und steht für einen weiteren Katalysezyklus zur Verfügung.

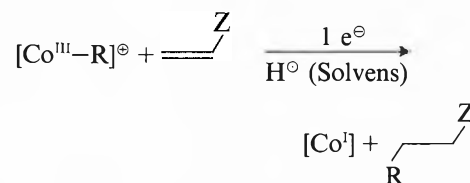
– Trägt der an Co gebundene C-Rest in β-Stellung eine gute Austrittsgruppe, so ist die Hauptreaktion eine β-Elimination. Die B₁₂-katalysierte reduktive β-Elimination wurde zur Abspaltung von Schutzgruppen^[44-46] und zur Synthese von Olefinen^[45,47] genutzt.



– In protonischem Lösungsmittel und in Abwesenheit von Reagentien, die mit potentiellen Radikalen reagieren, ist die Hydrogenolyse Hauptreaktion. Sie verläuft unter Retention der Konfiguration am C-Atom^[29,48].



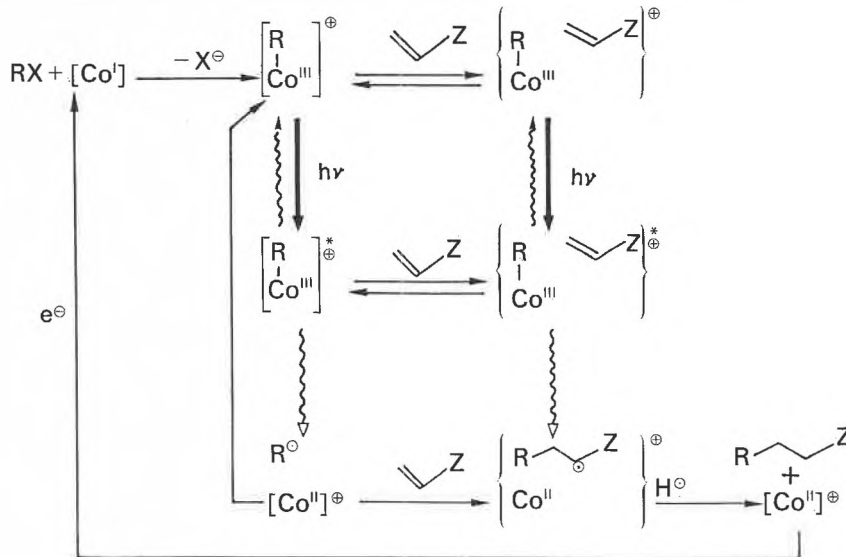
– In Gegenwart aktivierter Olefine wird das potentielle Radikal unter Bildung einer C-C-Bindung abgefangen.



Z = π-Acceptorgruppe

Die photochemische Spaltung der Co-C-Bindung wurde an Acetyl-cob(III)alamin im Detail untersucht^[49]. Die Verbindung ist in reinen Lösungsmitteln wie z. B. Dimethylformamid oder Isopropylalkohol unter Ausschluss von Sauerstoff bei Belichtung im Wellenlängenbereich von 350 bis 650 nm stabil. In Gegenwart aktivierter Olefine wird hingegen unter sonst unveränderten Bedingungen die Bildung von Vitamin B_{12r} (Co^I) bei gleichzeitigem Transfer der Acetylgruppe auf das β-Kohlenstoffatom des aktivierten Olefins beobachtet. Die maximale Quantenausbeute für die Produktbildung ist mit einem Wert von 0.3 bis 0.4 sehr gross. Sie wird im Falle von leicht reduzierbaren Olefinen (E_{1/2} positiver als -1.7 V vs. SCE) wie Acrolein bereits bei kleinen Olefinkonzentrationen von < 10⁻² mol/L erreicht; für weniger reaktive Olefine (E_{1/2} annähernd -2 V) wie Acrylonitril, Crotonaldehyd oder Acrylsäureester werden dazu Konzentrationen um 10⁻¹ mol/L benötigt. Der Mechanismus der Acetyltransfer-Reaktion ist noch nicht vollkommen geklärt. Es ist jedoch anzunehmen, dass die «vertikale Redoxreaktion» der

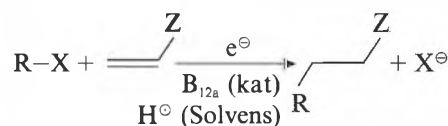
$\pi \rightarrow \pi^*$ -Anregung des Corrinliganden die Reaktionssequenz auslöst. Aufgrund der vorliegenden kinetischen Daten kann nicht mit Sicherheit entschieden werden, ob die Reaktion über einen Exciplex (Schema 4, rechts Mitte) oder eine vorgeschaltete homolytische Co-C-Bindungsspaltung (Schema 4, links unten) verläuft. Der terminierende Schritt der H-Übertragung aus dem Lösungsmittel vollzieht sich nach ersten Erkenntnissen mittelbar über H-Austausch im Vitamin B₁₂-Molekül.



Schema 4. Mögliche Reaktionswege der photochemisch aktivierten reduktiven Vitamin B₁₂-Katalyse.

3. Die reduktive, Vitamin B₁₂-katalysierte C-C-Kuppelung als Synthesemethode

Die reduktive, Vitamin B₁₂-katalysierte Knüpfung der C-C-Bindung erfolgt gemäss der Bruttogleichung:



Z = π -Acceptor

Die konjugierte Addition von potentiellen Carbanionen und Radikalen an Michael-Systeme ist ein wohlbekannter Reaktionstyp. Die klassische Variante ist die Cuprat-Addition^[50]. Das Organokupfer-Reagens wird in der Regel über ein Organolithium- oder Organomagnesium-Zwischenprodukt hergestellt; basenempfindliche funktionelle Gruppen müssen geschützt werden. Einstufige Additionen mit Organozinn-Reagentien oder -Katalysatoren wurden von Giese et al.^[51], entsprechende Cycloadditionen von Stork et al.^[52] beschrieben; ein schwieriges Problem ist dabei die vollständige Entfernung Sn-organischer (toxischer) Verbindungen aus dem Produkt. Die Stetter-Reaktion^[53] entspricht der Addition eines potentiellen Acylanions und hat einen grossen Anwendungsbereich.

Die Vitamin B₁₂-katalysierte reduktive Addition verläuft generell unter sehr milden, neutralen Bedingungen; funktionelle Gruppen (mit Ausnahme von leicht reduzierbaren Gruppen wie NO₂) müssen nicht speziell geschützt werden. Das relativ teure, wasserlösliche Vitamin B_{12a} (1 g kostet ca. 12 sFr., relative Molekülmasse (M_r) von Hydroxycob(III)alamin-hydrochlorid = 1382.9) wird in Mengen von 0.1 bis ca. 5 Mol.-% (bezogen auf R-X = 100 %) eingesetzt, Rückgewinnung des Katalysators ist möglich. Die Edukte werden im Molverhältnis 1:1 (billige Olefine auch im Überschuss) zur Reaktion gebracht. Als Lösungsmittel eignen sich Amide wie Dimethylformamid, Acetonitril, Alkohole und Mischungen von wasserlöslichen Ethern mit Wasser. Die Elektronenquelle kann ein chemisches Reduktionsmittel mit geeignetem Reduktionspotential sein, z. B. Zink in Gegenwart von Ammoniumchlorid. Eine ideale Reaktionsführung gelingt

durch elektrochemische Reduktion, da das Kathodenpotential durch einen Potentiostat auf dem gewünschten Wert konstant gehalten werden kann. Dieser Wert beträgt für die Reaktion im Dunkeln (reduktive Co-C-Spaltung) -1.4 bis ca. -1.6 V und für die Reaktion unter Belichtung (photochemische Co-C-Spaltung) -0.9 bis ca. -1.1 V (vs. SCE). Ein völlig ungiftiges Kathodenmaterial ist elementarer Kohlenstoff; bei unseren Untersuchungen verwenden wir Kohlenstoff in Form von Kohlenstoff-Filz. Dieses für thermische Isolationen konzipierte Material ist billig und bietet eine grosse Elektrodenoberfläche. Die Reaktion wird in einem Gefäss mit separiertem Kathoden- und Anodenraum durchgeführt, das Belichtung des Kathodenraums ermöglicht. Als Lichtquelle dient ein Scheinwerfer mit maximaler Strahlungsenergie im Wellenlängenbereich von 400-600 nm oder Sonnenlicht.

Zur Angabe der Reaktionsbedingungen für die Vitamin B₁₂-katalysierten Reaktionen werden im folgenden Abkürzungen

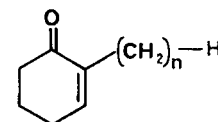
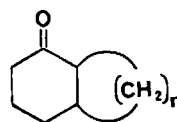
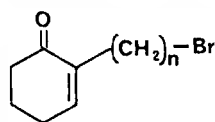
R-X-Komponenten:

- auf Oxidationsstufe Alkohol: primäre und sekundäre Bromide und Iodide (eventuell Sulfonsäurederivate);
- auf Oxidationsstufe Aldehyd: α -Halogen-ether und Vinyliodide;
- auf Oxidationsstufe Carbonsäure: Säureanhydride (eventuell andere Acylderivate).

Olefin-Komponenten:

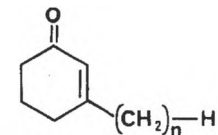
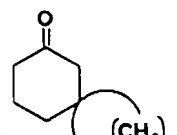
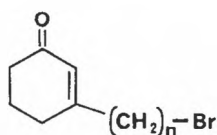
- α, β -ungesättigte Aldehyde, Ketone, Ester, Nitrile etc., auch intramolekular an R-X gebunden;
- Alkine, vor allem intramolekular an R-X gebunden;
- Alkene, wenn intramolekular an R-X gebunden.

Einen Einblick in die intramolekulare C-C-Verknüpfung^[54] geben Resultate der B₁₂/EC-Reaktion in CH₃OH von 2-Cyclohexenonen, welche in 2- oder 3-Stellung eine Alkylkette mit endständigem Bromatom aufweisen^[55].



verwendet: B₁₂/Zn für Reduktionsmittel Zink, B₁₂/EC für Elektro-Katalyse im Dunkeln bei ca. -1.4 V (vs. SCE), B₁₂/PEC für Photo-Elektro-Katalyse mit sichtbarem Licht bei ca. -0.9 V (vs. SCE).

Die Bromketone mit der Seitenkette in 2-Stellung ergeben für n = 3 das offenkettige Produkt der Hydrogenolyse, während für n = 4 zu 95% das Produkt eines endocyclischen Ringschlusses (1-Decalinon) gebildet wird.



Die Bromketone mit der Seitenkette in 3-Stellung ergeben für $n = 3$ das Hydrogenolyse-Produkt und für $n = 4$ zu 95% das durch exocyclischen Ringschluss entstehende Spiroketon. Diese Befunde sind in Einklang mit Regeln für «endo-trig» und «exo-trig» Ringschlussreaktionen^[56].

δ -Bromalkine cyclisieren unter B_{12}/EC - oder B_{12}/Zn -Bedingungen erwartungsgemäss zu Alkylden-cyclopentanen (Schema 5). In einfachen Reaktionssequenzen sind somit unter anderem Vorläufer von α -Methylen- γ -lactonen und β -Methylen- γ -lactonen leicht zugänglich^[57] (vgl. dazu die Lactonsynthese von Tada et al.^[58]).

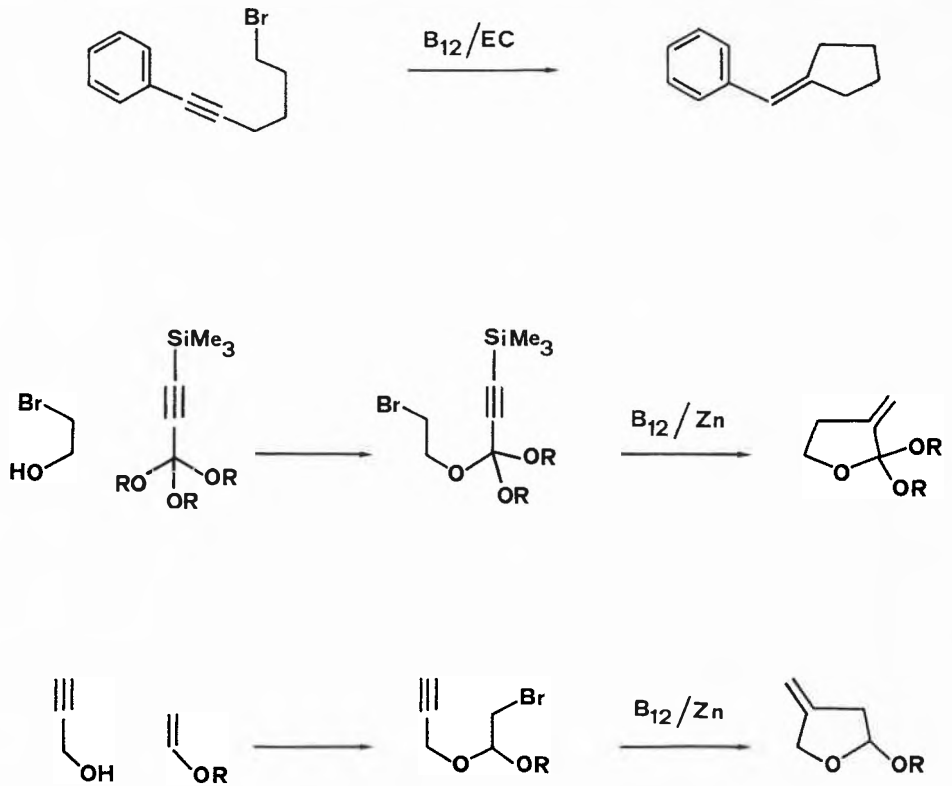
Im Hinblick auf die intermolekularen C-C-Verknüpfungen sind die stereochemischen Befunde bei der Einführung von Seitenketten in das Steroidgerüst aufschlussreich^[59]. Unabhängig von der Konfiguration der Ausgangsverbindung R-X ergeben 3α - und 3β -Iod- oder Bromcholestane bei der Reaktion mit einem Michael-Olefin unter B_{12}/EC -Bedingungen (via den 3β - Co^{III} -Komplex) die an C-3 kettenverlängerten Produkte mit gleichem α/β -Isomerenverhältnis. Mit reaktiven Olefinen wie Methyl-vinylketon entstehen bevorzugt die 3α -, mit weniger reaktiven wie z. B. Crotonsäureethylester die thermodynamisch stabileren 3β -Isomere (Tabelle 3). Die Knüpfung der C-C-Bindung verläuft vermutlich über das «freie» Radikal an C-3 des Steroids. Mit dieser Deutung stimmen auch Befunde überein, wonach unter anderen Reaktionsbedingungen ($(C_4H_9)_3SnH/Licht$) Produkte mit gleichem $3\alpha/3\beta$ -Isomerenverhältnis gebildet werden^[60]. Zumindest im Falle der Umsetzung sekundärer Alkylhalogenide ist die B_{12}/EC -Reaktion nicht stereospezifisch.

Die unter sehr milden Bedingungen ablaufende B_{12}/PEC -Reaktion ermöglicht die Umsetzung von Substraten R-X, die am β -C-Atom eine geschützte Alkohol- oder Carbonyl-Funktion tragen. Dies sei am Beispiel der Kettenverlängerung ausgehend von einem Derivat der Ribose sowie von Bromacetaldehyd-dimethylacetal gezeigt (Schema 6); beide Reaktionen verlaufen mit Ausbeuten von mehr als 80%^[61].

Eine Reihe von optisch reinen Pheromonen mit dem Grundgerüst eines bicyclischen Acetals wurde in unserem Laboratorium aus einfach zugänglichen enantiomerenreinen Bausteinen nach Schema 7 aufgebaut^[62].

Als Beispiel sei die Synthese von (1R, 5S, 7R)-(+)-*exo*-Brevicomine^[63] aufgeführt. Das aus (R)-(+)-Glycerinaldehyd-acetonid in zwei Stufen zugängliche Iodid (Schema 8) liefert unter B_{12}/PEC -Bedingungen ein Ketoacetal, welches nach Umacetalisierung das enantiomerenreine Pheromon ergibt^[64].

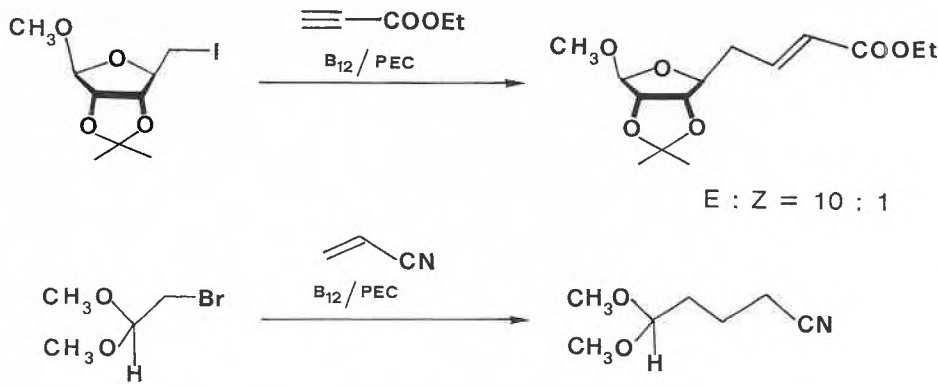
Vitamin B_{12} -katalysierte Verknüpfungsreaktionen ausgehend von Aldehyden über α -Halogen-ether sind im Bereich der Zuckerchemie von Interesse. Die präparativ sehr einfache B_{12}/Zn -Reaktion ermöglicht die Synthese von C-Glycosiden aus den entsprechenden Br-Vorstufen^[65] (Schema



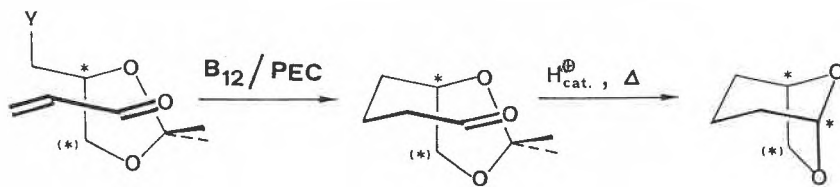
Schema 5

Tabelle 3. Vitamin B_{12} -katalysierte intermolekulare C-C-Verknüpfungen^[59].

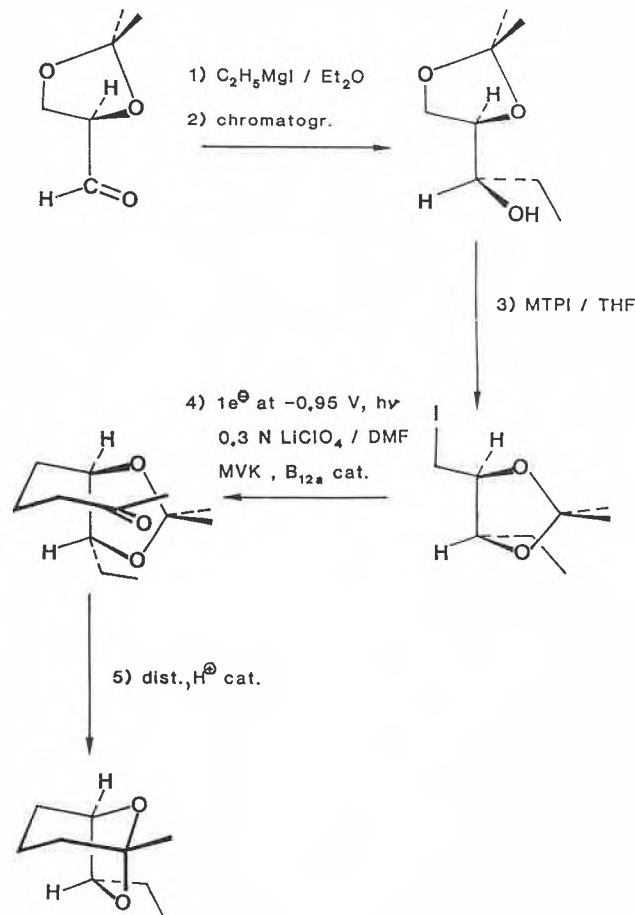
Halogensteroid	Aktiviertes Olefin	Reduktionspotential (V vs. SCE)	Produkt	Gesamtausbeute (%)	Isomerenverhältnis $3\alpha:3\beta$
		-1.4		98	75 : 25
		-1.4		95	70 : 30
		-1.6		73	35 : 65
		-1.7		72	5 : 95
		-1.4		76	80 : 20
		-1.4		86	72 : 28
		-1.4		51	80 : 20



Schema 6



Schema 7



Schema 8. MTPI = Methyl-trisphenoxyphosphonium-iodid, THF = Tetrahydrofuran, DMF = Dimethylformamid, MVK = Methyl-vinylketon.

9; vgl. dazu auch Arbeiten von Giese et al.^[51b)].

Obwohl Vinylhalogenide gegenüber Nucleophilen reaktionsträge sind, gelingt

durch eine allerdings langsame B₁₂/EC-Reaktion die Einführung einer Seitenkette in 2-Cyclopentenon^[66] (Schema 10). Beachtlich ist an diesem Beispiel, dass die Hy-

droxygruppe in γ -Stellung nicht geschützt werden muss.

Die B₁₂/EPC-Reaktion ist eine erstaunlich einfache und milde Variante der «nucleophilen Acylierung»^[53a)] mit Carbonsäurederivaten. Beim gegenwärtigen Stand der Untersuchungen sind dazu Carbonsäureanhydride die einfachsten und geeignetsten Reaktanden R-X^[67]. Exemplarisch sei die Synthese eines 2-Cyclopentenonderivats aus dem Anhydrid von Azelainsäure-monomethylester und Acrolein in zwei Stufen (Schema 11) vorgestellt^[66].

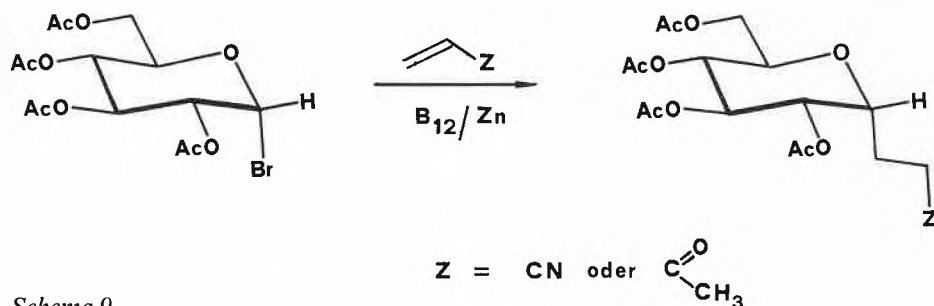
Als Olefine können neben Acrolein, Oximethern, α,β -ungesättigten Ketonen, Estern und Nitrilen auch Verbindungen umgesetzt werden, die in α -Stellung eine Sauerstoff-Funktion enthalten. Damit wird die Palette der sich an die B₁₂/PEC-Reaktion anschließenden Folgereaktionen und somit der Anwendungsbereich für Synthesen bedeutend erweitert.

4. Ausblick

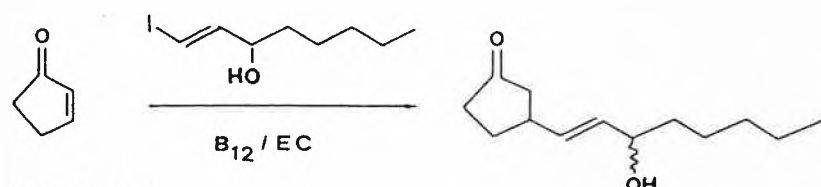
Dieser Bericht mag verdeutlichen, dass fundamentale Fragen zur Reaktivität von Vitamin B₁₂ als Katalysator in organisch-chemischen Synthesen wohl teilweise aufgeworfen wurden, aber keine hinreichenden Antworten fanden. Dies trifft besonders zu auf die Mechanismen der reduktiven und der photochemischen Spaltung, der Bildung der neuen C-C-Bindung, der Bildung der neuen C-C-Bindung und des H-Transfers aus dem Lösungsmittel via B₁₂-Ligand auf das Substrat. Studien von Struktur-Reaktivitäts-Beziehungen sowie Untersuchungen mit isotonenmarkierten Verbindungen sollen dazu beitragen, diese Wissenslücke zu schliessen.

Vitamin B₁₂ ist eine chirale, enantiomerenreine Verbindung. Jedem Synthetiker würde der Aufbau enantiomerenreiner Produkte durch B₁₂-katalysierte Reaktionen als Wunschziel vorschweben. Dass dies nicht nur Illusion zu sein braucht, zeigt ein kürzlich gelungenes Experiment: Bei der B₁₂/PEC-Reaktion eines achiralen primären Alkylhalogenids mit einem α,β -ungesättigten Keton mit C_s-Symmetrie wurde das C-C-Kuppelungsprodukt als optisch aktive Verbindung mit beträchtlicher Enantiomerenreinheit in guter Gesamtausbeute erhalten!

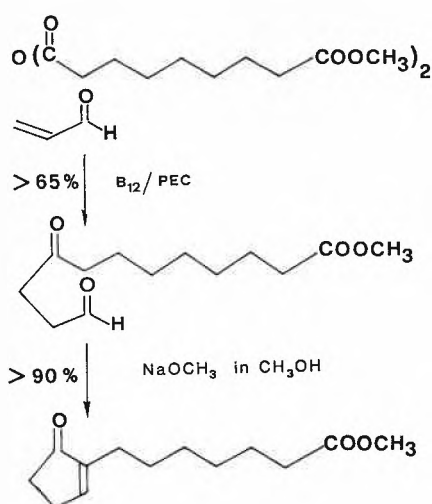
Bei den in diesem Bericht behandelten elektrochemischen Reaktionen wirkt Vitamin B₁₂ formal als Mediator im Elektronentransport von der Elektrodenoberfläche auf die Substrate. Um die lokale Konzentration von Vitamin B₁₂ am «Ort des Geschehens» zu erhöhen und gleichzeitig die Gesamtmenge zu verringern, wurde aus einem B₁₂-Derivat ein vernetztes, unlösliches Polymer hergestellt und dieses auf der Elektrodenoberfläche als Film immobilisiert. Auf solche Weise modifizierte Elektroden zeigen neben anderen interes-



Schema 9



Schema 10



Schema 11

santen Eigenschaften auch katalytische Aktivität in B_{12}/EC -Reaktionen zur C-C-Verknüpfung^[68].

Elektrochemische Reaktionen sind nicht unbedingt Sache des Synthetikers. Zu seiner Ermunterung sei hier als Schlusswort ein erfahrener Elektrochemiker, Prof. Lars Ebersson, zitiert^[69]: «It remains to end with an excuse and a hope. The excuse is for omitting so much relevant work; the hope is that the reader, after his or her first, with > 90% probability unsuccessful attempt to run an organic electrolysis, will try at least once more! The chances are good that it will work the second time!»

Dank: An einem Nachmittag im Dezember 1959 stellte mein Lehrer und Doktorvater Professor Albert Eschenmoser eine mit weissem Pulver (es war Dimethylsuccinimid) gefüllte Weithalsflasche auf den Laboratoriumstisch und fragte: «So, was machen wir damit?». Darauf konnte ich nur mit dem in solchen Fällen nicht unpassenden prüfend-kritischen Blick auf die Kriställchen in der Flasche antworten. Überlegen eröffnete er mir, dass daraus Vitamin B_{12} zu synthetisieren sei. Dieser Moment sollte für mich und für viele meiner Kollegen von weitreichender Bedeutung werden. Dafür danke ich meinem Lehrer. – Mehrere Jahre nach Abschluss der Dissertation führte eine Zufallsbeobachtung bei Arbeiten mit Organosilberderivaten zu einer einfachen Synthese von Vitamin B_{12} -Modellverbindungen und zu Studien, über die hier auszugsweise berichtet wird. Seit Beginn dieser Untersuchungen, ab 1968 zuerst im alten Laboratorium der Universität Fribourg, ab 1972 an der Universität Bern hatte ich das Glück, mit jungen, begeisterten Doktoranden und «Postdocs» zusammenarbeiten zu können. Für ihren Einsatz, die Mitbestimmung unserer Forschung von der Planung bis zur experimentellen Realisierung, vor allem aber auch für ihren Durchhaltewillen in schwierigen Phasen danke ich: Jürg Löliger, Ulrich Vogel, Kurt Meier (Chemie porphinoider Nickel-Komplexe), Lorenz Walder, Gerhard Rytz (Chemie porphinoider Cobalt-Komplexe), Dr. Suneel Y. Dike, Dr. Meera Dike, Dr. Thomas Herold, Stefan Abrecht (Intramolekulare C-C-Verknüpfung), Dr. Erik Amble, Mena Philippe (Reduktive Eliminierung), Dr. Zdzislaw Chilmonczyk, Dr. Ryszard Orlinski, Dr. Shyam Shirali, Dr. Kenji Tsubata, Peristera Stamouli, Hans-Ulrich Ruf, Olivier Tinembart (Intermolekulare C-C-Verknüpfung), Martin Trottmann, Christoph Weymuth (Synthese chiraler Ligandensysteme), Hans-Frieder Beer, Jacques-Alain Cotting und Annette Ruhe (modifizierte Elektroden). Besonders

möchte ich meinem langjährigen Mitarbeiter Dr. Lorenz Walder danken, der mit Kompetenz den elektrochemischen Teil unserer Arbeiten betreut. Dank gebührt auch allen Institutsangehörigen, die mit Rat und Tat bei dieser Arbeit mithelfen. Für finanzielle Unterstützung sei dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung gedankt.

Eingegangen am 2. Juli 1985 [FR 11]

- [1] a) A. Eschenmoser, in B. Zagalak, W. Friedrich: *Vitamin B_{12}* , de Gruyter, Berlin 1979, S. 89–117; b) A. Eschenmoser, *Chem. Eng. News* 59 (1981) Sept. 1, p. 36; c) *Nova Acta Leopold.* 55 (1982) 5–47; d) *Jahresbericht 1984 des Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung*, S. 198–207.
- [2] A. Pfaltz, B. Jaun, A. Fässler, A. Eschenmoser, R. Jaenchen, H. H. Gilles, G. Diekert, R. K. Thauer, *Helv. Chim. Acta* 65 (1982) 828.
- [3] Übersichten: a) D. Dolphin: *B_{12}* , Vol. 1 «Chemistry», Vol. 2 «Biochemistry and Medicine», Wiley, New York 1982; b) W. Friedrich: *Fermente, Hormone, Vitamine*, Vol. III/2 «Vitamin B_{12} und verwandte Corrinoiden», Thieme, Stuttgart 1975; c) J. M. Pratt: *Inorganic Chemistry of Vitamin B_{12}* , Academic Press, New York 1972; d) B. Zagalak, W. Friedrich: *Vitamin B_{12}* , de Gruyter, Berlin 1979.
- [4] a) K. Lindstrand, K. G. Stahlberg, *Acta Med. Scand.* 174 (1963) 665; b) P. G. Lenhert, D. C. Hodgkin, *Nature (London)* 192 (1961) 937; c) K. Bernhauer, O. Müller, G. Müller, *Biochem. Z.* 336 (1962) 102.
- [5] a) Eine hervorragende Übersicht bietet die Habilitationsschrift von B. Kräutler, ETH Zürich 1985; b) vgl. auch B. Kräutler, *Helv. Chim. Acta* 67 (1984) 1053.
- [6] Entdeckung: H. A. Barker, H. Weissbach, R. D. Smyth, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 44 (1958) 1093; Strukturanalyse: P. G. Lenhert, D. C. Hodgkin, *Nature (London)* 192 (1961) 937.
- [7] B. M. Babior: *Cobalamin, Biochemistry, and Pathophysiology*, Wiley, New York 1975.
- [8] J. Rétey, J. A. Robinson: *Stereospecificity in Organic Chemistry and Enzymology*, Verlag Chemie, Weinheim 1982, S. 185–207.
- [9] D. W. Christianson, W. N. Lipscomb, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 2682.
- [10] J. Halpern, Sook-Hui Kim, T. W. Leung, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 8317.
- [11] U. Aeberhard, R. Keese, E. Stamm, U. C. Vögeli, W. Lau, J. K. Kochi, *Helv. Chim. Acta* 66 (1983) 2740.
- [12] a) G. Barrère, B. Geneste, A. Sabatier, *Pour la Science* 49 (1981) 56–65; b) J. Florent, L. Ninet, in H. J. Peppler, D. Perlman: *Microbiological Technology, 2nd Ed.*, Vol. 1, S. 497–519, Academic Press, London 1979.
- [13] Übersicht: R. Scheffold, G. Rytz, L. Walder, in R. Scheffold: *Modern Synthetic Methods*, Vol. 3, S. 355–440, Salle, Frankfurt/Sauerländer, Aarau/Wiley, London 1983.
- [14] T. S. Wan, A. Fischli, *Helv. Chim. Acta* 67 (1984) 1883; siehe auch frühere Mitteilungen von A. Fischli et al.
- [15] a) D. Faure, D. Lexa, J. M. Savéant, *J. Electroanal. Chem.* 140 (1982) 285, 297; b) D. Lexa, J. M. Savéant, J. Zickler, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 2786; c) J. M. Savéant, N. de Tacconi, D. Lexa, J. Zickler, in [3d], S. 203.
- [16] a) D. Lexa, J. M. Savéant, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 3221; b) D. Lexa, J. M. Savéant, J. P. Soufflet, in [3d], S. 213; c) J. F. Endicott, J. Lilie, J. M. Kuszaj, B. S. Ramaswamy, W. G. Sahmonsees, M. G. Simic, M. D. Glick, D. P. Rillema, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 429.
- [17] Die Elektronensysteme von B_{12} -Derivaten können in erster Näherung als Kombination zweier Unter-einheiten, nämlich Corrin-Ligand und dazu senkrechte Koordinationseinheit X–Co–Y, betrachtet werden (vgl. dazu L. Salem, O. Eisenstein, N. T. Anh, H.-B. Bürgi, A. Devaquet, G. Segal, A. Veil-

- lard, *Nouv. J. Chim.* 1 (1977) 335). In B_{12} -Derivaten mit schwachen Basen X und Y ist das tiefste unbesetzte MO des Gesamtsystems das antibindende MO der Untereinheit X-Co-Y. In Alkylcobalaminen ist die Energieaufspaltung im Axialsystem so gross, dass das antibindende MO des Teilsystems Alkyl-Co-Y vermutlich energetisch höher als das tiefste unbesetzte MO des Corrin-Liganden liegt. Der die Reduktion $Co^{III} \rightarrow Co^{II}$ von B_{12} -Derivaten einleitende Elektronentransfer wird daher im Falle schwacher axialer Liganden direkt in das Axialsystem X-Co-Y, im Falle von Alkylcobalaminen aber in das π^* -System des Corrin-Liganden erfolgen (vgl. [13], S. 380). Hinweise darauf geben die Existenz eines «one-electron-intermediate» bei der elektrochemischen Reduktion von Alkylcobalaminen [16a] sowie neuere experimentelle Befunde von D. N. R. Rao, M. C. R. Symons, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1983) 727.
- [18] a) G. N. Schrauzer, *Inorg. Synth.* 11 (1968) 68; b) P. Abley, E. R. Dockal, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 3166.
- [19] R. B. Silverman, D. Dolphin, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 7094; 98 (1976) 4626.
- [20] H. U. Blaser, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 1684.
- [21] G. N. Schrauzer, E. Deutsch, *J. Am. Chem. Soc.* 91 (1969) 3341.
- [22] L. Walder, Dissertation, Universität Bern 1979.
- [23] a) J. D. Brodie, M. Poe, *Biochemistry* 10 (1971) 914; b) G. H. Beaven, E. A. Johnson, *Nature (London)* 176 (1955) 1264.
- [24] Übersicht: J. Pickworth Glusker, in [3a], Vol. 1, S. 23-106.
- [25] N. W. Alcock, R. M. Dixon, B. T. Golding, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1985) 603.
- [26] G. Rytz, R. Scheffold, *Helv. Chim. Acta* 63 (1980) 733.
- [27] R. Scheffold, J. Löliger, H.-U. Blaser, P. Geisser, *Helv. Chim. Acta* 58 (1975) 49.
- [28] L. Walder, G. Rytz, U. Vögeli, R. Scheffold, P. Engel, *Helv. Chim. Acta* 67 (1984) 1801.
- [29] C. Bosshard, Dissertation, Universität Bern 1982.
- [30] Mittlere Abweichung (in Å) der meso-C- und N-Atome des Makrocyclen von der besten Ebene durch die vier inneren N-Atome [29] (Numerierung analog Corrin-Derivaten):
- | | C-5 | C-15 | N-10 | N-20 |
|---------------------|--------|-------|------|------|
| Co^I -Komplex | -0.097 | -0.22 | 0.26 | 0.37 |
| Co^{III} -Komplex | -0.49 | -0.57 | 0.49 | 0.46 |
- [31] G. N. Schrauzer, *Angew. Chem.* 88 (1976) 465; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15 (1976) 417.
- [32] M. Fountoulakis, J. Rétey, W. E. Hull, B. Zagalak, in [3d], S. 169.
- [33] Vgl. z. B.: F. R. Jensen, V. Madan, D. H. Buchanan, *J. Am. Chem. Soc.* 92 (1970) 1414.
- [34] M. Okabe, M. Tada, *Chem. Lett.* (1980) 831.
- [35] M. Okabe, M. Tada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 55 (1982) 1498 und zit. Lit.
- [36] B. Kräutler, C. Caderas, *Helv. Chim. Acta* 67 (1984) 1891.
- [37] L. Walder, G. Rytz, K. Meier, R. Scheffold, *Helv. Chim. Acta* 61 (1978) 3013.
- [38] Übersicht: J. M. Pratt, in [3c], S. 224ff.
- [39] J. Albery: *Electrode Kinetics*, Oxford Chemistry Series, Clarendon Press, Oxford 1975, S. 92ff.
- [40] L. Ebersson, *Acta Chem. Scand.* B36 (1982) 533.
- [41] J. F. Endicott, T. Netzel, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 4000.
- [42] Das effektive Reduktionspotential chemischer Reagentien ist von mehreren Bedingungen abhängig, z. B. vom Lösungsmittel und von komplexierenden Ionen. Wenn der gemäss Schema 1 zulässige Potentialbereich nicht eingehalten wird, können Folgereaktionen auftreten, die sich in verminderter Ausbeute, Verunreinigung des Produkts oder schlimmstenfalls in Fehlinterpretationen von Versuchsergebnissen äussern.
- [43] Alkyl- Co^{III} -Komplexe, mit Co-gebundenem primärem oder sekundärem C-Atom lassen sich problemlos bei Raumtemperatur isolieren. Die Bindungsdissoziationsenergie der Co^{III} -C-Bindung liegt im Bereich 20-30 kcal/mol (vgl. J. Halpern, *Acc. Chem. Res.* 15 (1982) 238). Die thermische Stabilität hängt allerdings stark von der Struktur des organischen Rests R und von der Umgebung (Lösungsmittel und Reagentien) ab.
- [44] R. Scheffold, E. Amble, *Angew. Chem.* 92 (1980) 643; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 629.
- [45] M. Philippe, Dissertation, Universität Bern 1983.
- [46] Vgl. [13], S. 404-412.
- [47] C. Bosshard, Dissertation, Universität Bern 1982.
- [48] L. Walder, G. Rytz, K. Meier, R. Scheffold, *Helv. Chim. Acta* 61 (1978) 3013.
- [49] a) L. Walder, R. Orlinski, R. Scheffold, Vortrag bei der SCG-Herbstversammlung in Bern am 19. Oktober 1984; b) L. Walder, noch unveröffentlicht.
- [50] a) G. H. Posner: *An Introduction to Synthesis Using Organocopper Reagents*, Wiley, New York 1980; b) S. H. Bertz, G. Dabbagh, G. M. Villacorta, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 5824.
- [51] a) B. Giese, J. A. González-Gómez, T. Witzel, *Angew. Chem.* 96 (1984) 51; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 69; b) B. Giese, J. Dupuis, *ibid.* 95 (1983) 633 bzw. 22 (1983) 622; c) B. Giese, *ibid.* 95 (1983) 771 bzw. 22 (1983) 753.
- [52] a) G. Stork, in W. Bartmann, B. M. Trost: *Selectivity - a Goal for Synthetic Efficiency*, Verlag Chemie, Weinheim 1984, S. 281-298; b) G. Stork, P. M. Sher, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 6765 und zit. Lit.
- [53] a) H. Stetter, *Angew. Chem.* 88 (1976) 695; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15 (1976) 639; b) W. T. Monte, M. M. Baizer, R. D. Little, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 803; c) Übersicht über RCO^{\ominus} -Synthons: T. A. Hase, J. K. Koskimies, *Aldrichim. Acta* 15 (1982) 35.
- [54] Übersicht: J. M. Surzur, in R. A. Abramowitch: *Reactive Intermediates*, Vol. 2, Plenum Press, New York 1982.
- [55] R. Scheffold, M. Dike, S. Dike, T. Herold, L. Walder, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 3642.
- [56] J. Baldwin, R. C. Thomas, L. I. Kruse, L. Silberman, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 3846.
- [57] S. Abrecht, unveröffentlichte Befunde.
- [58] a) M. Okabe, M. Tada, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 5382; b) M. Okabe, M. Abe, M. Tada, *ibid.* 47 (1982) 1775.
- [59] R. Scheffold, G. Rytz, L. Walder, R. Orlinski, Z. Chiltonczyk, *Pure Appl. Chem.* 55 (1983) 1791.
- [60] O. Tinembart, unveröffentlichte Befunde.
- [61] R. Orlinski, unveröffentlichte Befunde.
- [62] Die Synthesen von (+)-*exo*-Brevicomine, (+)-*endo*-Brevicomine, (-)- α -Multistriatin sowie (-)- und (+)-Frontalin sind abgeschlossen. Über die Ergebnisse wird demnächst berichtet.
- [63] Neuere Synthesen von (+)-*exo*-Brevicomine vgl. M. Larchevêque, J. Lalonde, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1985) 83; T. Sato, T. Oikawa, K. Kobayashi, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 1647; M. Asami, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* (1983) 93; und zit. Lit.
- [64] H.-U. Ruf, R. Orlinski, unveröffentlichte Befunde, Teil der geplanten Dissertation H.-U. Ruf.
- [65] S. Abrecht, R. Scheffold, *Chimia* 39 (1985) 211.
- [66] R. Orlinski, unveröffentlichte Befunde.
- [67] R. Scheffold, R. Orlinski, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 7200.
- [68] A. Ruhe, L. Walder, R. Scheffold, *Helv. Chim. Acta* 68 (1985), im Druck.
- [69] L. Ebersson, «Electro-Organic Synthesis», in R. Scheffold: *Modern Synthetic Methods*, Vol. 2, S. 1-77, Salle, Frankfurt/Sauerländer, Aarau 1980.