

2-Methoxy-5-methyl-benzol-azo- β -naphthol (V). Diazoniumlösung von 13,7 g 2-Methoxy-5-methyl-anilin, 165 ml Wasser, 48 ml konz. Salzsäure und 7 g Natriumnitrit in 15 ml Wasser tropfen lassen zu gut gekühlter Lösung von 14,4 g β -Naphthol in 150 ml 10-proz. Natronlauge: Tiefroter Niederschlag. Absaugen, mit verd. Natronlauge und dann mit Wasser auswaschen. Umkristallisieren aus Äthanol. Tiefrote goldglänzende Nadelchen. Smp. 165°. In Äthanol: $\lambda_{\max}$ 314 (3,90), breite Schulter von ca. 400–445, 509 (4,349); $\lambda_{\min}$ 344 (3,388). In Eisessig: $\lambda_{\max}$ 315 (3,858), breite Schulter von ca. 400–445, 514 (4,362); $\lambda_{\min}$ 346 (3,378).

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (292,0) Ber. C 73,95 H 5,52 N 9,58% Gef. C 73,71 H 5,07 N 9,58%

2,5-Dimethoxybenzol-azo- β -naphthol (VI). Diazoniumlösung aus 15,2 g Aminohydrochinon-dimethyläther, 30 ml Wasser, 34 ml konz. Salzsäure und 7 g Natriumnitrit in 24 ml Wasser tropfen lassen zu gut gekühlter Lösung von 14,4 g β -Naphthol in 150 ml 10-proz. Natronlauge: Tiefroter Niederschlag. Am anderen Morgen kristallinen Brei absaugen, auswaschen mit verd. Natronlauge und dann mit Wasser. Umkristallisieren aus Äthanol. Tiefrote Nadelchen. Smp. 156°. In Äthanol: $\lambda_{\max}$ 315 (3,878), breite, langsam ansteigende Schulter zwischen ca. 385–445, 516 (4,318); $\lambda_{\min}$ 345 (3,362). In Eisessig: $\lambda_{\max}$ 314 (3,913), breite Schulter von ca. 380–445, 521 (4,350); $\lambda_{\min}$ 346 (3,398).

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (308,7) Ber. C 70,11 H 5,22 N 9,08% Gef. C 69,99 H 5,27 N 9,10%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 3. Mitt. Helv. 54, 338 (1971).
- [2] F. Starke, J. prakt. Chem. [2] 59, 207 (1899).
- [3] R. Brasch & F. Freyss, Ber. deutsch. chem. Ges. 24, 1963 (1891).
- [4] 1. Mitt. Helv. 54, 330 (1971).
- [5] R. Wizinger, Chimia 9, 339 (1965).
- [6] G. Ferreri, Gazz. chim. ital. 41, 720 (1911).
- [7] K. Kokkinos, Dissertation, Basel 1964.

291. Die Synthese von überbrückten Cobaloximen

von J. Rétey

Laboratorium für Organische Chemie der Eidg. Technischen Hochschule Zürich, 8006 Zürich

(15. X. 71)

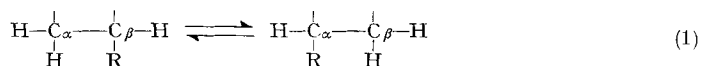
Summary. Chloro-pyridino-bis (glyoximato)-cobalt(III) complexes (cobaloximes) have been synthesized in which two corners are connected by a bridge consisting of 10 or 12 methylene groups. These compounds are designed to mimic some important features of the active site of coenzyme B₁₂ dependent enzymes.

Für die Umlagerungen, welche durch Coenzym-B₁₂ in Verbindung mit spezifischen Proteinen katalysiert werden, kennt man keine analogen Reaktionen in der organischen Chemie. Das Finden von funktionsfähigen Modellsystemen wäre aus zwei Gründen erstrebenswert: erstens als Beitrag zum Verständnis des Mechanismus dieser ungewöhnlichen enzymatischen Prozesse, zweitens als Einführung von neuartigen, nach einem vorgedachten Plan gebauten Katalysatoren in die organische Chemie.

Die zur Diskussion stehenden Umlagerungen können durch Gl. (1) allgemein formuliert werden¹⁾. Über die Rolle des Coenzym-B₁₂ bei diesen Umlagerungen ist nur

¹⁾ Eine Zusammenstellung und Beschreibung der Coenzym-B₁₂-abhängigen Reaktionen findet man in neueren Übersichtsartikeln [1].

wenig bekannt. Die wichtigste Beobachtung in dieser Hinsicht ist der Befund, dass der zur Wanderung kommende Wasserstoffkern des Substrates zunächst auf die mit dem zentralen Kobalt direkt verbundene Methylengruppe des Coenzym übertragen [2] und dort als Resultat eines unbekannten Prozesses mit den anderen zwei ur-



sprünglich diastereotopen Wasserstoffkernen derselben Methylengruppe sterisch äquivalent wird [3]. Eine durch kinetische Messungen [4] gestützte Erklärung für dieses Phänomen wäre die intermediäre Entstehung einer frei rotierbaren Methylengruppe während des katalytischen Prozesses (vgl. Fig. 1). Dies würde die vorübergehende Brechung der Kobalt-Kohlenstoff-Bindung implizieren. Während im Enzym-Coenzym-Komplex eine solche reversible Spaltung der Kobalt-Kohlenstoff-Bindung ein intramolekularer Prozess wäre, entstehen bei derselben Spaltung im freien Coenzym-B₁₂ zwei nicht zusammenhängende instabile Teilchen, welche irreversible Reaktionen eingehen, bevor eine Rekombination zwischen ihnen stattfinden kann [5]. Nur schon aus diesem Grund können weder das Coenzym-B₁₂ selbst (ohne Enzymprotein) noch andere alkylierte Kobaltkomplexe, von welchen die leicht zugänglichen Alkylcobaloxime 1964 von Schrauzer und Mitarbeitern [6] eingeführt wurden, die oben beschriebenen Prozesse ganz oder teilweise katalysieren. In der Annahme, dass eine der Hauptfunktionen des Proteins in der spezifischen Bindung der beiden Teile des Coenzym, d. h. des Corrin-systems und des Desoxyadenosins besteht, versuchte man diese Situation in einem einfachen Modell nachzuahmen. Als Endziel der Synthese erstrebt man Kobaltkomplexe, in welchem eine mit dem Kobalt direkt verbundene Methylengruppe durch eine Kohlenstoffkette an das planare Ligandensystem fixiert ist. Resultate, welche auf dem Weg zu diesem Ziel erreicht worden sind, werden im folgenden beschrieben.

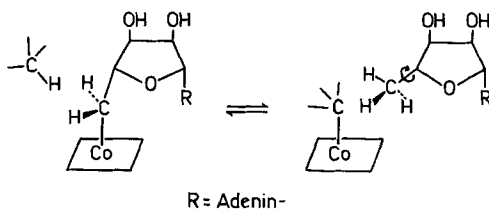
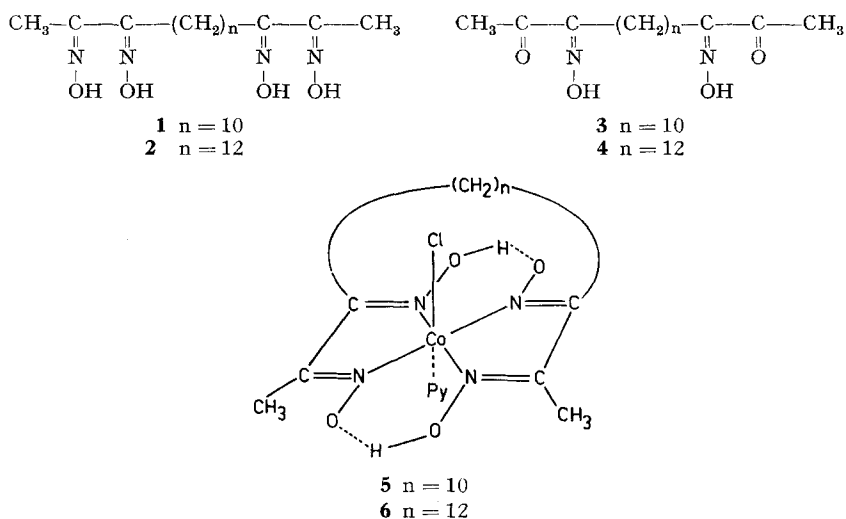


Fig. 1. Hypothetischer Teilschritt bei den Coenzym-B₁₂-katalysierten enzymatischen Umlagerungen

In der ersten Etappe synthetisierte man die Tetraoxime **1** und **2**. Tetradecan- bzw. Hexadecandisäure wurden über die Säurechloride mit Dimethylcadmium in die entsprechenden bifunktionellen Methylketone umgewandelt. Behandlung der letzteren mit Butylnitrit führte zur doppelten Einführung der Oximfunktion in α -Stellung zu den Carbonylgruppen. Weitere Umsetzung von **3** bzw. **4** mit Hydroxylaminhydrochlorid gab schliesslich die gewünschten Tetraoxime **1** und **2**. Obwohl die Ausbeute bei der Nitrosierungsreaktion nur etwa 10–15% betrug, überwogen die Vorteile dieses Syntheseweges: leicht zugängliches Ausgangsmaterial und Kürze. Die Kobaltkomplexe wurden unter Anwendung des Verdünnungsprinzips aus Kobalt(II)-chlorid, den Liganden **1** und **2** und Pyridin in alkoholischer Lösung gebildet. Die als

Hauptprodukt erscheinende Komponente des erhaltenen Gemisches konnte jeweils nach chromatographischer Reinigung in etwa 30% Ausbeute isoliert werden. Die Elektronenspektren sowohl im UV. als auch im sichtbaren Bereich waren mit demjenigen des einfachen Dimethylglyoximkomplexes identisch. Vaporometrische Molekulargewichtsbestimmungen [7] in Methylenchlorid als Lösungsmittel liessen aber Zweifel über die Struktur der Komplexe aufkommen. Während das einfache Chloropyridino-bis-(dimethylglyoximato)-kobalt(III) im selben Lösungsmittel für das Monomere stimmende Werte gab, erhielt man für die beiden überbrückten Cobaloxime **5** und **6** Werte, die auf eine dimere Struktur hindeuteten. Deshalb führte man die Komplexbildungsreaktion in einer 10mal grösseren Verdünnung aus, was aber am Verhältnis der anfallenden Produkte nichts änderte. Auch ein sich chromatographisch ähnlich wie die Hauptkomponente verhaltendes Nebenprodukt zeigte nach der vaporometrischen Bestimmungsmethode ein doppeltes Molekulargewicht.



Die endgültige Bestätigung der ursprünglich angenommenen monomeren Struktur wurde durch die anschliessend beschriebene röntgenkristallographische Untersuchung von *Bartlett & Dunitz* [8] am Komplex **6** erbracht.

Damit stimmen auch die NMR.-Spektren überein, die wegen ihrer Verschiedenheit von besonderem Interesse sind (vgl. Fig. 2). Erwartungsgemäss geben die zwei Methylengruppen in α -Stellung zu den Oximfunktionen Signale bei tieferen Feldern. Schon im Komplex **6** mit 12 Methylengruppen in der Brücke sind die Resonanzen der sich in β -Stellung zu den Oximgruppen befindlichen Methylengruppen etwas nach tieferen Feldern verschoben als das Signal bei 1,14 ppm, welches die Mehrheit der Methylenprotonen einschliesst. Dies deutet darauf hin, dass die mittleren Methylengruppen über das planare Ligandensystem zu liegen kommen und zu einem Signal bei höheren Feldern Anlass geben. Dies ist noch ausgeprägter beim Komplex **5** mit 10 Methylengruppen in der Brücke. Die Verkürzung der Kette zwingt nämlich die mittleren Methylengruppen noch näher zur Ebene des Tetraoxim-Ligandensystems, wodurch ihre Resonanzen nach höheren Feldern verschoben sind und zu einem breiteren

Signal Anlass geben. Die Folge davon ist die deutliche Trennung der Signale, welche von den β -ständigen Methylengruppen herrühren.

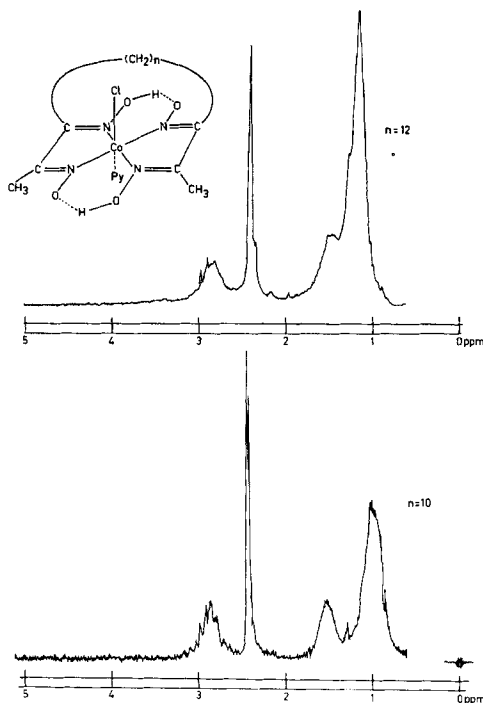


Fig. 2. 100-MHz-NMR.-Spektren der überbrückten Cobaloximekomplexe in CDCl_3

Sowohl diese Interpretation der NMR.-Spektren als auch die Resultate der kristallographischen Untersuchung [8] bestätigen die ursprüngliche Erwartung, dass in den beschriebenen Komplexen zwischen der Methylenbrücke und dem Kobaltatom eine direkte Verknüpfung räumlich möglich sein sollte. Die Resultate der vapometrischen Molekulargewichtsbestimmung können vorläufig nur durch eine Assoziationstendenz der überbrückten Cobaloxime in Methylenchlorid erklärt werden. Über weitere Arbeiten, welche auf die Herstellung von intramolekular alkylierten Kobaltkomplexen hinzielen, wird in einer späteren Mitteilung berichtet werden.

Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der Wissenschaftlichen Forschung (Projekt Nr. 3.39.68 und 3.452.70) unterstützt.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Die Smp. wurden in einer evakuierten Glaskapillare auf dem Apparat nach Tottoli bestimmt und sind korrigiert. UV./S.-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-Spektrographen Modell 137 UV, die IR.-Spektren mit einem Perkin-Elmer-Spektrographen Modell 257 und die NMR.-Spektren mit einem Varian HA-100 Spektrometer aufgenommen. Die Lage der Signale ist in δ -Werten (ppm) bezogen auf internes Tetramethylsilan angegeben; die Aufnahmen der Massenspektren erfolgten auf dem Spektrographen Hitachi-Perkin-Elmer RMU 6-A und RMU 6-D.

Dicarbonsäurechloride. 1,12-Dodecancarbonsäuredichlorid (Smp. 22,5–23° aus Pentan) und 1,14-Tetradecancarbonsäuredichlorid (Smp. 33° aus Pentan) wurden durch Behandlung der im Handel erhältlichen Säuren mit Thionylchlorid erhalten.

Hexadecan-2,15-dion. Aus 1,12-Dodecadicarbonsäuredichlorid durch Behandlung mit Dimethylcadmium in Anlehnung an die Vorschrift von *Brown & Partridge* [9] hergestellt. Nach Umkristallisation aus Äthylacetat-Hexan Ausbeute 78,6% d. Th., Smp. 83,5–84°²⁾.

Octadecan-2,17-dion. Aus 1,14-Tetradecandicarbonsäuredichlorid ähnlich wie das niedrigere Homologe hergestellt. Nach Umkristallisation aus Äthylacetat-Hexan Ausbeute 75%, Smp. 88–89°.

$C_{18}H_{34}O_2$ Ber. C 76,54 H 12,13% Gef. C 76,49 H 11,91%

Hexadecan-2,15-dion-3,14-dioxim (3). In einem 50-ml-Zweihals-Schliffkolben mit Thermometer, Magnetrührer und Tropftrichter wurden 635 mg (2,5 mMol) Hexadecan-2,15-dion in 5 ml Methanol bei 40° gelöst. Nach Zugabe von 0,025 ml konz. HCl und Sichern der Schiffe mit Klammern wurden unter Rühren 1,133 g (11 mMol) Butylnitrit [11] so zugetropft, dass die Temperatur zwischen 40° und 50° blieb. Das dabei entstehende Methylnitrit verursachte im Kolben einen Überdruck, der aber zur Erreichung einer guten Ausbeute nötig war. Bei Verwendung höherer Alkohole, deren Nitrite nicht gasförmig sind, als Lösungsmittel lagen die Ausbeuten niedriger. Bei grösseren Umsätzen ist die Benützung eines Sicherheitsventils ratsam. Nach 2 Std. Reaktion bei 40–50° liess man das Methylnitrit durch vorsichtiges Öffnen des Tropftrichterhahnes entweichen und entfernte das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer. Das über Nacht im Hochvakuum über Phosphor-pentoxid getrocknete Produkt (750 mg) wurde an 140 g Silicagel chromatographiert; Rf 0,25 (Chloroform-Äthanol 20:1). Nach einmaliger Umkristallisation aus Chloroform-Hexan 78 mg (10%) **3**, Smp. 138,5–139,5°, IR. ($CHCl_3$): Banden u. a. bei 1662, 1693, 3200 (breit) und 3562 cm^{-1} . NMR. (100 MHz $CDCl_3$): $\delta = 1,23$ (breiteres Singulett, 16 H); 2,32 (Singulett, 6 H); 2,5 (pseudo-Triplett, 4 H); 8,1 (Signalhaufen, 2 H).

$C_{18}H_{28}N_2O_4$ Ber. C 61,51 H 9,03 N 8,97% Gef. C 61,51 H 8,95 N 8,95%

Octadecan-2,17-dion-3,16-dioxim 4. Ähnlich wie das niedrigere Homologe hergestellt. Ausbeute 15%, Smp. 110,5–112°, NMR. (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1,26$ (breiteres Singulett, 20 H); 2,34 (Singulett, 6 H); 2,52 (pseudo-Triplett, 4 H); 8,9 (sehr breiter Signalhaufen, 2 H).

$C_{18}H_{32}N_2O_4$ Ber. C 63,50 H 9,47 N 8,23% Gef. C 64,07 H 9,29 N 8,11%

Hexadecan-2,3,14,15-tetraoxim 1. 230 mg (0,737 mMol) Hexadecan-2,15-dion-3,14-dioxim (**3**) wurden in 5 ml Methanol gelöst und mit einer Lösung von 200 mg (2,92 mMol) Hydroxylaminhydrochlorid in 1 ml Wasser versetzt. Während des einstündigen Erhitzens unter Rückfluss kristallisierte das Produkt in farblosen Kristallen aus. Nach Abkühlen und Filtrieren erhielt man 213 mg Substanz. Ausbeute 80,4%, Smp. 241°, IR. (KBr): Banden u. a. bei 740, 910, 976, 1000, 1145, 1370, 1428, 1445 (breit), 1463, 1688, 2842, 2910 und 3230 (breit) cm^{-1} . MS.: $M^+ = 342$, weitere Pike u. a. bei 325, 307, 294, 250, 227 und 116.

$C_{16}H_{30}N_4O_4$ Ber. C 56,12 H 8,83 N 16,36% Gef. C 56,13 H 8,84 N 16,36%

Octadecan-2,3,16,17-tetraoxim 2. Ähnlich wie das niedrigere Homologe hergestellt. Ausbeute 78%, Smp. 228–229°, IR. (Nujol): Banden u. a. bei 740 (Multiplett), 909, 980, 1011, 1150, 1376, 1460 (breit), 1690, 2848, 2910 und 3210 (breit) cm^{-1} . MS.: $M^+ = 370$, weitere Pike u. a. bei 353, 335, 322, 278, 255 und 116.

$C_{18}H_{34}N_4O_4$ Ber. C 58,35 H 9,25 N 15,12% Gef. C 59,00 H 9,31 N 14,03%

Decamethylencobaloxim 5. 100 mg (0,292 mMol) Hexadecan-2,3,14,15-tetraoxim (**1**) wurden in 100 ml Äthanol (*Fluka, puriss.*) in einem 300-ml-Erlenmeyer-Kolben unter Erwärmen aufgelöst. Eine zweite Lösung wurde aus 70 mg (0,294 mMol) $CoCl_2 \cdot 6H_2O$ (*Merck, puriss.*) und 100 ml Äthanol bereitet. Bei etwa 60° wurden die beiden Lösungen vermischt, wobei die blaue Farbe der Kobalt(II)-chlorid-Lösung in grün umschlug. Nach 15 Min. setzte man 47,5 mg Pyridin zu und leitete während 10 Min. Luft durch. Dabei änderte sich die Farbe nach braun. Nach 5 Std. Stehen bei 22° wurde das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Methylencchlorid gelöst. Dieses Rohprodukt zeigte im Dünnschichtchromatogramm (Acetonitril-Dimethylformamid 20:1) vier Flecke (sichtbar unter der UV.-Lampe), wobei das Hauptprodukt einen

²⁾ Diese Verbindung wurde schon nach einer anderen Methode von *Stoll* [10] hergestellt.

Rf-Wert von 0,66 und ein Nebenprodukt einen solchen von 0,7 besaßen. Nach Säulenchromatographie (10 g Silicagel, Methylenchlorid-Methanol 9:1) und Dickschichtchromatographie (Acetonitril-Dimethylformamid 20:1) erhielt man 40 mg (26,7%) reines Hauptprodukt, welches in 2 ml Methylenchlorid gelöst wurde. Beim Stehen bei 4° in einem geschlossenen Exsikkator, der gleichzeitig ein Gefäß mit Pentan enthielt, kristallisierte die Substanz nach einigen Tagen in schönen goldbraunen, lösungsmittelhaltigen Kristallen. Beim Stehen an der Luft und noch schneller im Vakuum verloren die Kristalle Lösungsmittel und wurden matt. MS.: nur Chlor und komplex gebundenes Pyridin nachweisbar. NMR. (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,00$ (Signalhaufen, 12 H); 1,54 (Signalhaufen, 4 H); 2,44 (pseudo-Doublet, 6 H); 1,86 (Signalhaufen, 4 H); 7,24 (Signalhaufen, 2 H); 7,77 (breiter Signalhaufen 1 H); 8,24 (Signalhaufen, 2 H).

$\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{ClCoN}_5\text{O}_4$	Ber. C 49,08	H 6,47	N 13,63%	Mol-Gew. 513,94
	Gef. „ 49,11	„ 6,52	„ 13,54%	„ 1131,26 ³⁾

Gleichzeitig mit dem Cobaloxim **5** wurden auch 5 mg eines amorphen Nebenproduktes (Decamethylencobaloxim B (?)) mit dem Rf-Wert 0,7 (Acetonitril-Dimethylformamid 20:1) und 0,75 (Chloroform-Äthanol 9:1) isoliert; Mol-Gew. gef. 1179³⁾.

In einem Ansatz wurden 20 mg Hexadecantetraoxim **1** und 14 mg $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ in je 200 ml Äthanol gelöst und die Reaktion im übrigen wie oben beschrieben durchgeführt. In dieser höheren Verdünnung entstanden die gleichen Produkte im gleichen Verhältnis, wie auf Grund des Dünnschichtchromatogramms (Acetonitril-Dimethylformamid 20:1) beurteilt werden konnte.

Dodecamethylencobaloxim 6. Ausgehend von Octadecantetraoxim **2** ähnlich wie **5** hergestellt. Ausbeute 35%, goldbraune Kristalle, welche an der Luft relativ stabil sind und erst im Vakuum Lösungsmittel verlieren. MS.: nur Chlor und Pyridin, vor dem Trocknen im Vakuum auch Methylenchlorid nachweisbar. NMR. (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,15$ (pseudo-Singulett, 16 H); 1,45 (Signalhaufen, 4 H); 2,40 (Singulett, 6 H); 2,82 (Signalhaufen, 4 H); 7,22 (Signalhaufen, 2 H); 7,73 (breites Triplett, 1 H); 8,23 (Signalhaufen, 2 H).

$\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{ClCoN}_5\text{O}_4$	Ber. C 50,97	H 6,88	N 12,92	Cl 6,54%	Mol-Gew. 542
	Gef. „ 50,03	„ 6,86	„ 12,18	„ 6,18%	„ 993 ³⁾

Die NMR.-Spektren und ein IR.-Spektrum in KBr wurden in unserer Abteilung für Instrumentalanalyse (Leitung Prof. W. Simon) aufgenommen. Die Massenspektren verdanke ich Herrn PD Dr. J. Seibl. Die Elementaranalysen und die vaporometrische Molekulargewichtsbestimmungen wurden in der mikroanalytischen Abteilung unseres Laboratoriums (Leitung W. Manser) ausgeführt. Besonderen Dank schulde ich Herrn B. Vogt für seine experimentelle Mitarbeit.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. A. Barker, *Biochem. J.* **105**, 1 (1967); H. P. C. Hogenkamp, *Annual Rev. Biochemistry* **37**, 225 (1968).
- [2] P. A. Frey & R. H. Abeles, *J. biol. Chemistry* **241**, 2732 (1966).
- [3] P. A. Frey, S. S. Kerwar & R. H. Abeles, *Biochem. biophys. Res. Commun.* **29**, 873 (1967).
- [4] M. K. Essenberg, P. A. Frey & R. H. Abeles, *J. Amer. chem. Soc.* **93**, 1242 (1971); W. W. Miller & J. H. Richards, *ibid.* **91**, 1498 (1969).
- [5] H. P. C. Hogenkamp, *Annals New York Acad. Sci.* **112**, 552 (1964); D. Dolphin, A. W. Johnson & R. Rodrigo, *ibid.* **112**, 590 (1964).
- [6] G. N. Schrauzer & J. Kohnle, *Chem. Ber.* **97**, 3056 (1964).
- [7] Ch. Chylewski & W. Simon, *Helv.* **47**, 515 (1964).
- [8] M. Bartlett & J. D. Dunitz, *Helv.* **54**, 2753 (1971).
- [9] G. B. Brown & C. W. H. Partridge, *J. Amer. chem. Soc.* **67**, 1423 (1945).
- [10] M. Stoll, *Helv.* **34**, 1817 (1951).
- [11] W. A. Noyes, *Org. Synth. Coll. Vol. II*, 108 (1957).

³⁾ Vaporometrisch bestimmt.