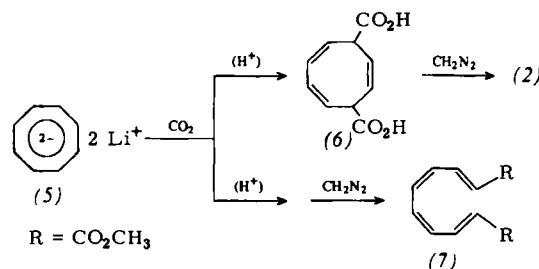


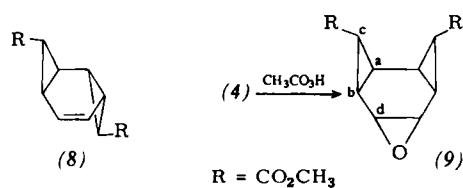
lichen, da sie aus sterischen Gründen nicht in rotationssymmetrischer (analog (1)), sondern unter Inkaufnahme einer transannularen H/H-Wechselwirkung wahrscheinlich in spiegelsymmetrischer Konformation (entsprechend (2)) vorliegen.

Da bisher nur heterocyclische *syn*-Bishomobenzolderivate bekannt sind^[2, 3], haben wir versucht, den Dicarbonsäureester (2) aus Cyclooctatetraen-dilithium (5), Kohlendioxid und Diazomethan zu synthetisieren. Überraschenderweise isolierten wir als Umsetzungsprodukt aber 29% (4) sowie 6% (7).

Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu früheren Angaben, wonach (5) mit CO_2 entweder 80% (6)^[4] oder (nach Einwirkung von CH_2N_2) 50 bis 65% (7) neben 0 bis 3% (2)^[5] ergibt:



Die unterschiedlichen Befunde bedürfen noch der Klärung. Die Struktur von (4) ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$ ^[6], $\text{Fp}=87-89^\circ\text{C}$) geht eindeutig aus dem Vergleich mit dem *anti*-Isomer (8)^[7], dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum [CDCl_3 : $\delta=0.7-1.0$ (2H^c, m), 1.6-2.05 (2H^b, m), 2.05-2.4 (2H^a, m), 3.73 (6H, s), 6.05-6.3 ppm (2H^d, m); Kopplung zwischen H^b und H^d] und der Epoxidierung zu (9)^[6] [$\text{Fp}=185-187^\circ\text{C}$; NMR (CDCl_3): $\delta=1.35-1.6$ (2H^c, m), 1.7-2.25 (4H^{a,b}, m), 3.3-3.35 (2H^d, m), 3.75 ppm (6H, s)] hervor. (9) wird aufgrund sterischer Argumente und wegen des verhältnismäßig schmalen NMR-Signals der Epoxidring-Protonen die *syn/anti*-Struktur zugeordnet. Es entsteht aus (4) und Peressigsäure in Methylenechlorid bei Gegenwart von festem Dinatrium-hydrogenphosphat (24 h Röhren bei ca. 25°C ; 84% nach Kristallisation aus Benzol).



Die Kristalle des einfach zugänglichen *syn*-Bishomobenzol-derivats (4) sind bei Raumtemperatur tagelang haltbar. In Lösung stellt sich im Verlauf einiger Stunden ein Gleichgewicht mit bei Raumtemperatur ca. 20% (2) ein [NMR (CDCl_3): $\delta=3.76$ (6H, s), 4.4-4.15 (2H, br t, $J=5.1\text{ Hz}$), 5.7-6.1 ppm (6H, m)]. Durch halbstündiges Erhitzen auf 60°C wird der Anteil an (2) erhöht, jedoch konkurrieren dann auch irreversiblere Reaktionen.

Die Möglichkeit zu weitgehend unbehinderten Angriffen an der Doppelbindung prädestiniert (4) als Reagens für weitere Synthesen.

Dimethyl-*syn*-tricyclo[5.1.0.0^{2,4}]oct-5-en-3,8-dicarboxylat (4):

Eine aus 15.5 g Cyclooctatetraen und 2.1 g Lithium in 500 ml Diethylether/Tetrahydrofuran (9:1) unter Argon bereitete Lösung von (5)^[4, 5] wird im Inertgasstrom (Entzündungsgefahr!) auf ca. 500 g Trockeneis gegossen. Man gibt 100 ml Ether und bei Raumtemperatur 200 ml Wasser sowie 60 ml konz. HCl hinzu, saugt von 7.0 g Niederschlag (hieraus mit CH_2N_2 1.0 g (7) ab, erhält mit weiteren 40 ml konz. HCl nach Etherextraktion (2l) 19.9 g Rückstand, wovon sich 11.4 g in 250 ml

Ether bei 25°C lösen (hieraus nach Veresterung und Chromatographie 0.8 g (7) und 1.0 g (4)). Der Rest ergibt nach Diazomethanbehandlung in Methanol/Ether und Chromatographie an SiO_2 mit CH_2Cl_2 8.7 g (4), das bei -20°C aus CH_3OH umkristallisiert wird.

Eingegangen am 4. Dezember 1975 [Z 375]

CAS-Registry-Nummern:

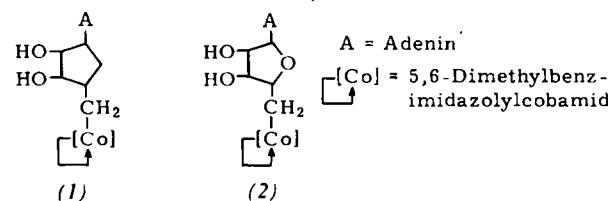
(1): 3725-30-2 / (2): 58343-25-2 / (3): 3786-99-0 /
(4): 58383-69-0 / (5): 34728-91-1 / (6): 58343-26-3 /
(7): 38127-08-1 / (8): 35242-13-8 / (9): 58383-70-3.

- [1] W. R. Roth u. B. Peltzer, Angew. Chem. 76, 378 (1964); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 3, 440 (1964); Justus Liebigs Ann. Chem. 685, 56 (1965); J. Zirner u. S. Winstein, Proc. Chem. Soc. London 1964, 235.
- [2] H. Prinzbach, M. Breuninger, B. Gallenkamp, R. Schwesinger u. D. Hunkler, Angew. Chem. 87, 350 (1975); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 14, 348 (1975).
- [3] E. Vogel, H. J. Altenbach u. D. Cremer, Angew. Chem. 84, 983 (1972); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 11, 935 (1972); H. J. Altenbach u. E. Vogel, ibid. 84, 985 (1972) bzw. 11, 937 (1972); E. Vogel, E. Schmidbauer u. H. J. Altenbach, ibid. 86, 818 (1974) bzw. 13, 736 (1974); D. Stusche, M. Breuninger u. H. Prinzbach, Helv. Chim. Acta 55, 2359 (1972).
- [4] W. Reppé, O. Schlichting, K. Klager u. T. Toepe, Justus Liebigs Ann. Chem. 560, 1 (1948).
- [5] T. S. Cantrell, Tetrahedron Lett. 1968, 5635; J. Am. Chem. Soc. 92, 5480 (1970).
- [6] Alle neuen Verbindungen ergaben bei der Elementaranalyse korrekte Werte. Die NMR-Zuordnung wurde mit selektiv entkoppelten $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren gesichert [(4) (CDCl_3): $\delta=173.2$ (s), 125.1 (d), 51.9 (q), 28.4 (d), 19.5 (d), 16.9 ppm (d)].
- [7] D. L. Dalrymple u. S. P. B. Taylor, J. Am. Chem. Soc. 93, 7098 (1971).

Photochemische Induktion der enzymatischen Aktivität einer coenzym-B₁₂-analogen carbocyclischen Verbindung: Ein Beitrag zur Aufklärung der Wirkungsweise von Coenzym B₁₂^[**]

Von G. N. Schrauzer, R. Nathan Katz, J. H. Grate und T. M. Vickrey^[*]

Die erstmals von Abeles et al.^[1] dargestellte Verbindung (1)^[***] unterscheidet sich vom Coenzym B₁₂ (5'-Desoxyadenosylcobalamin) (2) lediglich durch eine CH_2 -Gruppe anstelle des Sauerstoffatoms im Ribosering. Die coenzym-B₁₂-analoge Verbindung (1) weist eine wesentlich geringere Coenzym-Aktivität als (2) auf^[1, 2], wie Versuche mit D,L-Propandiol-Hydrolase (Diol-Dehydrase, E.C. 4.2.1.28) ergaben. In der Ribonucleotid-Reduktase aus *Lactobacillus leichmannii* vermag (1)



das natürliche Coenzym (2) nicht zu ersetzen, sondern wirkt inhibierend^[3]. Während Diol-Dehydrase [die (2) enthält] durch Luftsauerstoff inaktiviert wird, wurde der entsprechende Komplex des Apoenzyms mit (1) als nicht luftempfindlich beschrieben^[1]. Wir schlossen daraus, daß das Dioldehydrase-Apoenzym die Co—C-Bindung in (1) nicht oder allenfalls nur langsam spaltet, während die entsprechende Reaktion mit (2) enzymatisch offenbar leicht erfolgt.

[*] Prof. Dr. G. N. Schrauzer, cand.chem. R. N. Katz, cand.chem. J. H. Grate und Dr. T. M. Vickrey
Department of Chemistry, University of California at San Diego, Revelle College
La Jolla, Calif. 92093 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde durch Grant GP 28485X der National Science Foundation (USA) unterstützt.

[***] Wir danken Herrn Prof. H. P. C. Hogenkamp für eine Probe reinen carbocyclischen Coenzymes B₁₂ [Verbindung (1)].

Wir fanden jetzt bei Versuchen mit Diol-Dehydrase aus *Aerobacter aerogenes*^[4] und mit 1,2-Propandiol (3) als Substrat, daß (1) unter Licht- und Sauerstoffausschluß nur etwa 16% der Aktivität des Coenzymes B₁₂ (2) besitzt. Setzt man jedoch den Komplex aus Apoenzym und (1) nach 15 min Dunkelinkubation kurz dem Licht einer Quecksilberdampflampe aus^[5], so erhält man ein aktives Enzym, das 1,2-Propandiol in 40–60 min bei Raumtemperatur in Dunkeln enzymatisch zu Propionaldehyd (4) dehydratisiert [Tabelle 1 und Gl. (1)].

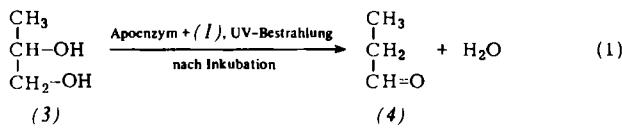


Tabelle 1. Ausbeuten an Propionaldehyd (4) bei der enzymatischen Dehydratisierung von 1,2-Propandiol (3) durch Diol-Dehydrase unter verschiedenen Bedingungen in Gegenwart von (1) oder (2). Inkubationszeit: 40 min bei 23°C. – Drei Ampullen des käuflichen Apoenzyms [4] zu je 29 mg wurden in 22.5 ml 0.01 M Kaliumphosphatpuffer (pH = 8.0) gelöst; die wäßrige Pufferlösung enthielt 2% 1,2-Propandiol und wurde unter Argon aufgebläht. Die Versuche wurden mit jeweils 0.9 ml Enzymlösung durchgeführt (in geschlossenen Zentrifugier-Röhrchen, 15 ml Fassungsvermögen). Die Cofaktoren (1) und (2), jeweils 20 nmol, wurden in wäßriger Lösung (in 0.1 ml) zugesetzt. Die Aldehydbestimmung erfolgte colorimetrisch nach [10].

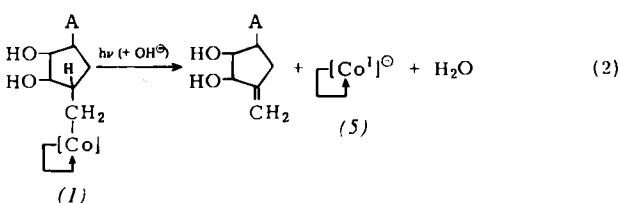
Nr.	System	Ausbeute an (4) [μmol]	[%]
1	Apoenzym + (2), anaerob, Normalbedingungen	4.60	100
2	Apoenzym + (1), anaerob, UV-bestrahl [a]	3.60	78
3	Wie in Nr. 2, unter 1 Atm. N ₂ O	2.90	63
4	Wie in Nr. 2, unter 1 Atm. O ₂	1.44	31
5	Apoenzym + (1), Dunkelreaktion	0.75	16
6	Denaturiertes Apoenzym [b] + (1), bestrahl	0	0
7	(1) + 1,2-Propandiol, anaerob, bestrahl	0	0
8	1,2-Propandiol + Apoenzym, bestrahl	0	0

[a] Bestrahlung nach 15 min Inkubation; Bestrahlungszeit: 3 min bei 23°C.

[b] Durch kurzes Erhitzen denaturiert.

Der Verlauf der Reaktion nach Lichtinduktion entspricht dem der normalen Enzymreaktion [mit (2) als Coenzym]: (1) besitzt unter diesen Bedingungen fast die gleiche Aktivität wie (2). Der bestrahlte Enzymkomplex mit (1) ist sauerstoffempfindlich und wird durch N₂O teilweise inaktiviert (Tabelle 1). Der letztere Befund deutet aufgrund der Selektivität der oxidierenden Wirkung von N₂O^[6] auf die Anwesenheit von enzymgebundenem Vitamin B_{12s} (5) (dem stark nucleophilen Cobalt(I)-corrin-Derivat) hin, das wir als die eigentlich wirksame Form des Coenzyms bei dieser Enzymreaktion ansehen^[7].

Vitamin B_{12s} bildet sich neben Vitamin B_{12r} aus (1) auch bei der anaeroben Photolyse in schwach alkalisch-wäßriger Lösung [Gl. (2)]^[8], aber langsam auch unter Lichtausschluß bei Einwirkung starker Basen (z. B. 2 N NaOH).



Die Bildung von Vitamin B_{12s} und Oleinen bei der Photolyse von Alkylcobalaminen mit längeren Alkylketten ist bekannt^[9]. (2) zersetzt sich bei Einwirkung starker Basen bereits im Dunkeln [in Analogie zu Gl. (2)]. Die baseinduzierte Bildung von enzymgebundenem Vitamin B_{12s} ist vermutlich für die Aktivität des Komplexes aus (1) und dem Apoenzym

der Diol-Dehydrase verantwortlich; die geringere Reaktivität könnte sich durch die höhere Basenresistenz von (1) verglichen mit (2) erklären.

Unsere Befunde beweisen, daß die Co—C-Bindung von enzymgebundenem (1) während der katalytischen Reaktion mit dem Substrat nicht abwechselnd geschlossen und geöffnet wird. Wäre dies so, dürfte die Bestrahlung des Enzymkomplexes keinen wesentlichen Einfluß auf die Geschwindigkeit der Weiterreaktion im Dunkeln haben.

Die häufig geäußerte Vermutung, daß coenzym-B₁₂-abhängige Enzymreaktionen durch Homolyse der Co—C-Bindung eingeleitet werden und über Radikale ablaufen, wird durch die vorliegenden Ergebnisse nicht notwendigerweise gestützt. Vielmehr lassen sich alle Befunde auch mit dem von uns vorgeschlagenen^[7, 10] heterolytischen Mechanismus der enzymatischen Coenzym-B₁₂-Aktivierung vereinbaren^[11].

Eingegangen am 22. Januar 1976 [Z 379]

CAS-Registry-Nummern:

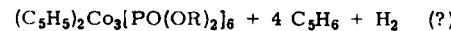
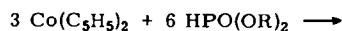
(1): 24968-38-5 / (2): 13870-90-1 / (3): 4254-16-4 / (4): 123-38-6.

- [1] S. S. Kerwar, T. A. Smith u. R. H. Abeles, *J. Biol. Chem.* 245, 1169 (1970).
- [2] R. H. Abeles, *Adv. Chem. Ser.* 100, 346 (1971).
- [3] G. N. Sando, R. L. Blakley, H. P. C. Hogenkamp u. P. J. Hoffmann, *J. Biol. Chem.* 250, 8774 (1975).
- [4] Käufliches Enzym der Fa. Pierell S.p.A. (Mailand).
- [5] Modell 420-U 1 der Fa. W. Gates (360 W).
- [6] R. G. Banks, R. J. Henderson u. J. M. Pratt, *J. Chem. Soc. A* 1968, 2886.
- [7] G. N. Schrauzer u. J. W. Sibert, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 1022 (1970); G. N. Schrauzer, J. A. Seck u. R. J. Holland, *Z. Naturforsch.* 28, 1 (1973).
- [8] Der Nachweis erfolgte durch Messung des optischen Absorptionsspektrums und anschließende Alkylierung mit CH₃I.
- [9] R. Yamada, S. Shimizu u. S. Fukui, *Biochim. Biophys. Acta* 124, 197 (1966). – Bei der Photolyse von Alkylcobalaminen mit längeren Alkylketten, die Wasserstoff in der β-Position enthalten, entstehen zunächst Alkyradikale, die unter Abgabe eines Elektrons an das Cobalt-Ion unter Olefin-Bildung zerfallen; siehe G. N. Schrauzer, J. W. Sibert u. R. J. Windgassen, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 6681 (1968); G. N. Schrauzer, L. P. Lee u. J. W. Sibert, *ibid.* 92, 2997 (1970).
- [10] G. N. Schrauzer u. E. A. Stadlbauer, *Bioinorg. Chem.* 4, 185 (1975).
- [11] Zur Lichtaktivierung eines Komplexes der Diol-Dehydrase mit einem anderen Analogon des Coenzymes B₁₂, vgl. T. Yamane, S. Shimizu u. S. Fukui, *Biochim. Biophys. Acta* 110, 616 (1965).

Synthese dreikerniger sandwichartiger Cyclopentadienyl-Komplexe mit zwei verschiedenen Metall-Zentren^[**]

Von Wolfgang Kläui und Helmut Werner^[*]

Umsetzung von Bis(η-cyclopentadienyl)cobalt („Cobaltocen“) mit Dialkylphosphonaten führt in nahezu quantitativer Ausbeute zu Dreikernkomplexen des Typs (1):



(1a), R = CH₃

(1b), R = C₂H₅

[*] Dr. W. Kläui und Prof. Dr. H. Werner [*]

Institut für Anorganische Chemie der Universität
Rämistrasse 76, CH-8001 Zürich (Schweiz)

[+] Korrespondenzautor. Neue Adresse:

Institut für Anorganische Chemie der Universität
Am Hubland, 8700 Würzburg

[**] Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Unterstützung der wissenschaftlichen Forschung gefördert. Herrn L. Beck danken wir für experimentelle Mitarbeit.