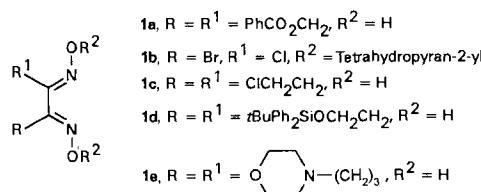


Peripher substituierte Cobaloxime – die Struktur von σ -Hexylbis[1,8-di(*N*-morpholino)octan-4,5-dioximato]pyridincobalt(III)**

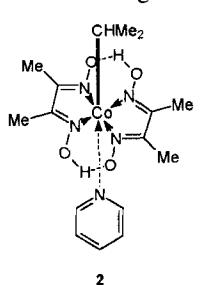
Berthold Köhler, Martin Knauer, William Clegg,
Mark R. J. Elsegood, Bernard T. Golding*
und János Rétey*

Im Rahmen unserer Versuche, die Funktion von Coenzym B₁₂ (5'-Desoxyadenosylcobalamin) zu imitieren^[1, 2], synthetisierten wir mehrere überbrückte, intramolekular alkylierte Cobaloxime^[2]. Ähnlich wie im enzymgebundenen natürlichen Co-faktor ist bei diesen die Homolyse der Co-C- σ -Bindung reversibel. Zur Entwicklung von supramolekularen Cobaloximen, die sowohl zur molekularen Erkennung befähigt sind als auch die wichtigsten Eigenschaften^[3] der Adenosylcobalamin-abhängigen Enzymreaktionen modellieren, ist die Synthese von überbrückten Alkylcobaloximen mit peripheren, für die Substratbindung geeigneten Substituenten erforderlich. Unsere Experimente ergaben, daß die Synthese von Cobaloximen mit Aminoalkyl-substituierten 1,2-Dioximeinheiten gelingt, wenn sich die Aminogruppen in der γ - und nicht in der α - oder der β -Position der Alkylkette befinden.

Die meisten Cobaloxime enthalten zwei Dimethylglyoximeinheiten^[4]. Unsere Versuche, peripher α -Aminoalkyl-substituierte Cobaloxime zu synthetisieren, scheiterten, weil diese Substituenten bei der Darstellung der als Zwischenprodukte benötigten Cobaloxim(i)-Spezies eliminiert wurden. So ergab die Oxidation mit 1,4-Dibenzoyloxybutan-2,3-dion^[5] den Dioximliganden **1a**, der anschließend unter Standardbedingungen mit

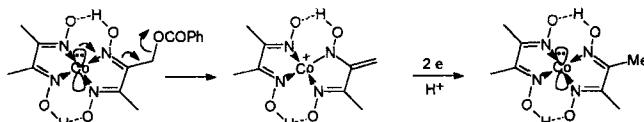


Cobalt(II)-chlorid, Pyridin und NaOH in Ethanol umgesetzt wurde^[6]. Zugabe von Natriumborhydrid, gefolgt von 2-Brompropan, ergab unerwartet σ -Isopropylbis(butan-2,3-dioximato)pyridin-cobalt(III) **2** in 90% Ausbeute. Es ist anzunehmen, daß nach der Reduktion des Cobalts zur Oxidationsstufe 1, die α -Substituenten eliminiert werden und dies schneller geschieht als die Alkylierung des Cobalt(I)-Atoms. Die Eliminierung wird durch die Konjugation des gefüllten d_{z^2} -Orbitals des Cobaltatoms mit den π -Orbitalen des Dioxims er-



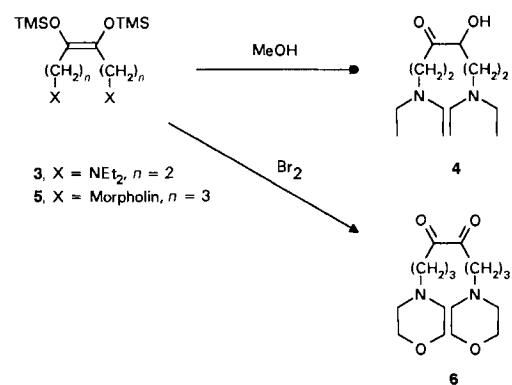
leichtert, wobei die Bindung zur Abgangsgruppe ungefähr senkrecht zum Dioxim- π -System steht (Schema 1). Eine analoge Eliminierung findet statt, wenn sich eine Stickstofffunktion in α -Stellung zum Dioxim befindet^[7]. Die reduktive Eliminierung eines peripheren Bromatoms bei einem Corrin wurde beschrieben^[8a]; sie wird wahrscheinlich durch einen intramolekularen Elektronentransfer vom Co¹⁺ zum Br-Atom eingeleitet^[8b]. Aus diesen Gründen haben wir unsere Aufmerksamkeit auf β - und γ -aminosubstituierte Alkylcobaloxime gerichtet.

Das *O*-Tetrahydropyran-geschützte^[9] 1-Brom-2-chlorglyoxim **1b** wurde in Gegenwart von Aluminiumtrichlorid mit Ethylen zum Dioxim **1c** umgesetzt. Die geringe Ausbeute (< 5%) bei dieser Friedel-Crafts-Acylierung veranlaßte uns, einen alternativen, auf die Methode von Criegee und Lederer^[5] zurückgreifenden Weg zu β -substituierten Dioximen zu beschreiten. Dies führte zu 1,6-Dihydroxyhexan-3,4-dionbis(*tert*-butyldiphenylsilyl)ether, der leicht zum Dioxim **1d** umgesetzt wurde. Alle Versuche, die β -Sauerstofffunktionen in **1d** in Stickstofffunktionen zu überführen, schlugen allerdings fehl. Daraufhin haben wir 1,6-Bis(*N,N*-diethylamino)-3,4-bis(trimethylsilyloxy)-hex-3-en **3** (*TMS* = Trimethylsilyl) durch Natrium-induzierte Acyloin-kondensation^[10, 11] von 3-(*N,N*-Diethylamino)propansäureethylester^[12] in Gegenwart von Trimethylchlorsilan synthetisiert. Zahlreiche Versuche, den Bis-Silylether **3** in das entsprechende Diketon (Brom in Dichlormethan^[11], Dirhodan in Chloroform^[11], Kupfer(II)-acetat^[13]) oder direkt in das Dioxim (Hydroxylamin-hydrochlorid in Pyridin/Ethanol^[14] oder in Dimethylformamid^[15]) zu überführen, schlugen fehl. Die Methanolyse von **3** lieferte das sehr labile 1,6-Bis(*N,N*-diethylamino)-4-hydroxyhexan-3-on **4**, das nicht zum entsprechenden



Schema 1. Postulierter Mechanismus für die Eliminierung von α -Substituenten bei der Reduktion von Cobaloximen.

Das *O*-Tetrahydropyran-geschützte^[9] 1-Brom-2-chlorglyoxim **1b** wurde in Gegenwart von Aluminiumtrichlorid mit Ethylen zum Dioxim **1c** umgesetzt. Die geringe Ausbeute (< 5%) bei dieser Friedel-Crafts-Acylierung veranlaßte uns, einen alternativen, auf die Methode von Criegee und Lederer^[5] zurückgreifenden Weg zu β -substituierten Dioximen zu beschreiben. Dies führte zu 1,6-Dihydroxyhexan-3,4-dionbis(*tert*-butyldiphenylsilyl)ether, der leicht zum Dioxim **1d** umgesetzt wurde. Alle Versuche, die β -Sauerstofffunktionen in **1d** in Stickstofffunktionen zu überführen, schlugen allerdings fehl. Daraufhin haben wir 1,6-Bis(*N,N*-diethylamino)-3,4-bis(trimethylsilyloxy)-hex-3-en **3** (*TMS* = Trimethylsilyl) durch Natrium-induzierte Acyloin-kondensation^[10, 11] von 3-(*N,N*-Diethylamino)propansäureethylester^[12] in Gegenwart von Trimethylchlorsilan synthetisiert. Zahlreiche Versuche, den Bis-Silylether **3** in das entsprechende Diketon (Brom in Dichlormethan^[11], Dirhodan in Chloroform^[11], Kupfer(II)-acetat^[13]) oder direkt in das Dioxim (Hydroxylamin-hydrochlorid in Pyridin/Ethanol^[14] oder in Dimethylformamid^[15]) zu überführen, schlugen fehl. Die Methanolyse von **3** lieferte das sehr labile 1,6-Bis(*N,N*-diethylamino)-4-hydroxyhexan-3-on **4**, das nicht zum entsprechenden



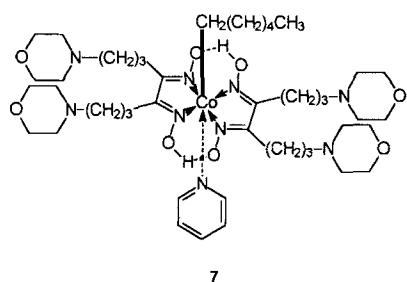
Diketon oxidiert (Dimethylsulfoxid/Acetanhydrid^[16]) oder mit Hydroxylamin direkt zum isolierbaren 1,2-Dioxim umgesetzt werden konnte. Die Instabilität von **4** (und **1d**) wird seiner Tendenz zur β -Elimination zugeschrieben. Allerdings konnte das homologe 1,8-Di(*N*-morpholino)-4,5-bis(trimethylsilyloxy)oct-4-en **5**^[17], das durch Acyloinkondensation^[10, 11] von 4-(*N*-Morpholino)butansäureethylester^[18] zugänglich ist, glatt zum Dioxim **1e**^[19] umgesetzt werden, das relativ stabil ist und aus

[*] Prof. Dr. B. T. Golding, Prof. Dr. W. Clegg, Dr. M. R. J. Elsegood
Department of Chemistry, Bedson Building
University of Newcastle upon Tyne
GB-Newcastle upon Tyne NE1 7RU (Großbritannien)
Telefax: Int. + 44/222-7070
E-mail: b.t.golding@newcastle.ac.uk

Professor Dr. J. Rétey, B. Köhler, Dr. M. Knauer
Institut für Organische Chemie der Universität
Richard-Willstätter-Allee, D-76128 Karlsruhe
Telefax: Int. + 49/721-608-4823
E-mail: biochem@ochhades.chemie.uni-karlsruhe.de

[**] Wir danken der Kommission der Europäischen Union, der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und dem Engineering and Physical Sciences Research Council für die Förderung dieser Arbeit.

dem das Alkylcobaloxim **7**^[20] nach Standardmethoden dargestellt wurde^[6]. So gab die Reaktion von 4-(*N*-Morpholino)-butansäureethylester mit je vier Äquivalenten pulverisiertem Natrium und Trimethylchlorsilan in Diethylether das Octen **5** (67%). Dessen Oxidation mit Brom^[11] lieferte 1,8-Di(*N*-morpholino)octan-4,5-dion **6**, das als Rohprodukt mit Hydroxylamin direkt in das Dioxim **1e** überführt wurde (49% Gesamtausbeute). Dieses wurde mit Cobalt(II)-bromid in Pyridin- und Natriumhydroxid-haltigem Methanol zum intermediären Cobaloxim(II)-Komplex umgesetzt, der mit Natriumborhydrid zum Cobaloxim(I) reduziert wurde. Die Alkylierung mit 1-Iodhexan lieferte nach chromatographischer Reinigung das kristalline Alkylcobaloxim σ -Hexylbis[1,8-di(*N*-morpholino)octan-4,5-dioximato]pyridincobalt(III) **7** in 40% Ausbeute. Die ^1H



und ^{13}C -NMR-Spektren von **7** sind mit der vorgeschlagenen Struktur in Einklang, die durch Kristallstrukturanalyse von aus Petrolether erhaltenen Einkristallen^[21] bestätigt wurde (Abb. 1). Interessanterweise enthalten alle Alkylseitenketten eine oder zwei *gauche*-Elemente. So weist die Co-Hexylgruppe die

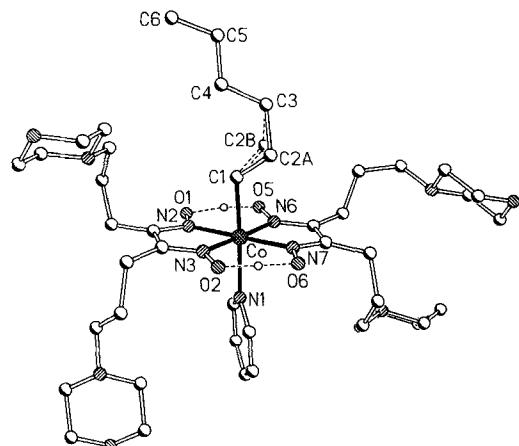


Abb. 1. Struktur von **7** im Kristall.

folgende Anordnung für die Hauptfehlordnungskomponente auf: Co-C1-C2-C3 *anti*, C1-C2-C3-C4 *gauche* und C2-C3-C4-C5 sowie C3-C4-C5-C6 beide *anti*. Die Co-C1-Bindungs-länge beträgt 2.011(6) Å und der Co-C1-C2 Bindungswinkel 123.6(6) $^\circ$. Dieser ist für eine relativ ungehinderte Co-Alkylgruppe ungewöhnlich groß^[22].

Eingegangen am 30. Mai 1995 [Z8040]

Stichworte: Acyloinkondensation · Cobaloxime · Eliminierungen · Vitamin-B₁₂-Modellverbindungen

- [1] R. J. Anderson, S. Ashwell, R. M. Dixon, B. T. Golding, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 70–72.
- [2] J. A. Robinson, H. Flohr, U. M. Kempe, W. Pannhorst, J. Rétey, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 181–203, zit. Lit.
- [3] B. T. Golding, *Chem. Br.* **1990**, 26, 950–954, zit. Lit.
- [4] G. N. Schrauzer, J. Kohnle, *Chem. Ber.* **1964**, 97, 3056–3064; G. N. Schrauzer, *Angew. Chem.* **1976**, 88, 465–474; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 417–426.
- [5] R. Criegee, M. Lederer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 583, 29–36.
- [6] G. N. Schrauzer, *Inorg. Synth.* **1968**, 11, 61–70.
- [7] M. Knauer, Dissertation, Universität Karlsruhe, 1986.
- [8] a) F. Wagner, *Proc. R. Soc. London A* **1965**, 288, 344–347; b) R. Bonnett in *B₁₂*, Vol. 1 (Hrsg.: D. Dolphin), Wiley, New York, **1982**, S. 220.
- [9] A. Hantzsch, *Chem. Ber.* **1892**, 25, 705–712; G. Ponzio, *Gazz. Chim. Ital.* **1930**, 60, 429–436.
- [10] U. Schräpler, K. Rühlmann, *Chem. Ber.* **1963**, 96, 2780–2785; K. Rühlmann, H. Seefluth, H. Becker, *ibid.* **1967**, 100, 3820–3824.
- [11] K. Rühlmann, *Synthesis* **1971**, 236–253.
- [12] C. A. Weisel, R. B. Taylor, H. S. Mosher, F. C. Whitmore, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 1071–1072.
- [13] A. T. Blomquist, A. Goldstein in *Org. Synth.*, Vol. IV, 2. Aufl. (Hrsg.: N. Rabjohn), Wiley, New York, **1967**, S. 838–839.
- [14] N. J. Leonard, R. C. Fox, M. Öki, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 5708–5714; R. L. Shriner, R. C. Fuson, *The Systematic Identification of Organic Compounds*, 6. Aufl., Wiley, New York, **1980**, S. 181–182.
- [15] J. Parrick, J. W. Rasburn, *Can. J. Chem.* **1965**, 43, 3453–3456.
- [16] J. D. Albright, L. Goldman, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2416–2423; M. Van-Dyke, N. D. Pritchard, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 3204–3205.
- [17] **5**: Sdp. 160 °C (0.1 Torr); ^1H -NMR (200 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 0.0 (s, 18 H, 2 \times TMS), 1.49 (q, 4 H, 2 \times CH₂CH₂CH₂), 1.93 (t, 4 H, 2 \times CH₂C(OTMS)=), 2.17 (t, 4 H, 2 \times NCH₂), 2.28 (t, 8 H, 2 \times CH₂NCH₂), 3.58 (ft, 8 H, 4 \times OCH₂); ^{13}C -NMR (200 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 0.8 (2 \times TMS), 24.1 (2 \times CH₂CH₂CH₂), 28.8 (2 \times CH₂C(OTMS)=), 53.5 (2 \times CH₂NCH₂), 58.1 (2 \times NCH₂), 67.1 (4 \times OCH₂), 133.7 (C=O).
- [18] P. Canonne, M. Belley, G. Fytas, J. Plamondon, *Can. J. Chem.* **1988**, 66, 168–173; W. V. Drake, S. M. McElvain, *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, 56, 697–700.
- [19] **1e**: Schmp. 258 °C (Zersetzung); ^1H -NMR (200 MHz, CD₃OD/D₂O, 25 °C): δ = 2.14 (q, 4 H, 2 \times CH₂CH₂CH₂), 2.92 (t, 4 H, 2 \times CH₂C=NOH), 3.27 (t, 4 H, 2 \times NCH₂), 3.41 (m, 8 H, 2 \times CH₂NCH₂), 4.10 (t, 8 H, 4 \times OCH₂); ^{13}C -NMR (200 MHz, D₂O, 25 °C): δ = 21.72 (2 \times CH₂CH₂CH₂, 2 \times CH₂C=NOH), 53.14 (2 \times CH₂NCH₂), 58.19 (2 \times NCH₂), 65.35 (4 \times OCH₂), 157.9 (2 \times C=NOH).
- [20] **7** (orange Kristalle): ^1H -NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 0.78 (t, 3 H, CH₃), 0.92 (br, 2 H, CoCH₂), 1.14 (m, 6 H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.51 (m, 2 H, CoCH₂CH₂), 1.59 (m, 8 H, 4 \times CH₂CH₂C=N), 2.16 (m, 8 H, 4 \times CH₂CH₂C=N), 2.29 (br, 16 H, 4 \times CH₂NCH₂), 2.58 (t, 8 H, 4 \times NCH₂), 3.63 (t, 16 H, 8 \times OCH₂), 7.27 (t, 2 H, 2 \times m-Py), 7.69 (t, 1 H, p-Py), 8.55 (d, 2 H, 2 \times o-Py), 18.19 (br, s, 2 H, 2 \times NOH); ^{13}C -NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 14.11 (CH₃), 22.71 (CH₂CH₃), 22.99 (4 \times CH₂CH₂C=N), 23.56 (4 \times CH₂C=N), 30.56 (Co(CH₃)₂CH₂), 30.60 (Co(CH₃)₂CH₃), 31.75 (Co(CH₃)₂), 32.87 (br, CoCH₂), 53.57 (4 \times CH₂NCH₂), 57.90 (4 \times NCH₂), 66.94 (8 \times OCH₂), 124.98 (2 \times m-Py), 137.45 (1 \times p-Py), 149.87 (2 \times o-Py), 153.06 (4 \times C=N).
- [21] **7** ($C_{43}H_{76}CoN_8O_8$, $M_r = 906.06$): triklin, Raumgruppe $P\bar{1}$, $a = 8.924(2)$, $b = 15.982(3)$, $c = 16.713(4)$ Å, $\alpha = 100.328(1)$, $\beta = 93.70(2)$, $\gamma = 92.46(2)$ °, $V = 2336.7(10)$ Å³, $Z = 2$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.288 \text{ g cm}^{-3}$, $F(000) = 976$, Mo-K_α-Strahlung, $\lambda = 0.71073$ Å, $\mu = 0.427 \text{ mm}^{-1}$. Die Struktur wurde durch die Patterson-Methode bestimmt und verfeinert gegen F^2 für alle 6602 unabhängigen, absorptionskorrigierten Reflexe von insgesamt 9302 Reflexen, gemessen bei 160 K mit einem Siemens-SMART-Area-Detector-Diffraktometer ($2\theta_{\text{max.}} = 46.5^\circ$), mit anisotropen Schwingungsparametern, die H-Atome wurden isotrop und starr behandelt, ausgenommen H1 und H6, für die sämtliche Koordinaten verfeinert wurden, sowie die zweifache Fehlordnung (68:32) des Hexyl- β -C-Atoms C2: $R' = [\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)]^{1/2} = 0.1577$ für alle Daten, konventionelles R [gegen F -Werte für 6343 Reflexe mit $F_o > 2\sigma(F_o)$] = 0.0739, Gütekoeffizient 1.325 gegen F^2 für 568 Parameter. Verwendetes Programm: SHELLXTL, Siemens Analytical X-ray Instruments Inc., Madison, WI (USA). Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturerforschung können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, CB21EZ, unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.
- [22] L. Randaccio, N. Bresciani Pahor, E. Zangrandi, L. G. Marzilli, *Chem. Soc. Rev.* **1989**, 18, 225–250.