

156. Ein synthetisches Modell für die Aktivstelle der Coenzym-B₁₂-abhängigen Methylmalonyl-CoA-Mutase

von Helmut Flohr, Wolfgang Pannhorst und János Rétey

Institut für Organische Chemie und Institut für Kristallographie der Universität Karlsruhe
D-7500 Karlsruhe

(14.XII.77)

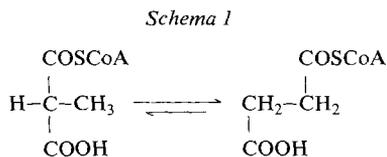
A synthetic model of the active site of the coenzyme B₁₂ dependent methylmalonyl-CoA mutase

Summary

The synthesis of a bridged cobaloxime with a built-in methylmalonic ester moiety is described. 2-Brommethyl-2-methylmalonic acid dichloride (**5**) afforded upon reaction with 5-heptin-1-ol (**4**) the corresponding diester **6**. Subsequent treatment of **6** with ozone, dimethylsulfide and hydroxylamine hydrochloride led to the pentadentate ligand: 10-brommethyl-10-methyl-9,11-dioxo-8,12-dioxa-nona-decane-2,3,17,18-tetraone tetraoxime (**8**). Reaction of **8** with cobalt (II) chloride, pyridine and sodium borohydride furnished in 7% yield the bridged cobaloxime **10**, which was spectroscopically characterized. Short term irradiation of **10** in methanol caused the exchange of the axial pyridine ligand by a solvent molecule affording **10a**, the structure of which has been determined by X-ray crystallography. Long term irradiation of **10** in methanol or ethanol led to irreversible cleavage of the Co,C-bond. Upon alkaline hydrolysis the degradation product afforded methylsuccinic acid in 82-95% yield. No incorporation of solvent protons into this product could be observed. Implications of these findings for the mechanism of the coenzyme-B₁₂ catalysed rearrangement of methylmalonyl-CoA are discussed.

Während die Wirkungsweise der meisten Coenzyme in den fünfziger Jahren aufgeklärt werden konnte, blieb diejenige des Coenzym-B₁₂ trotz intensiver Forschung bis vor kurzem im Dunkeln. Als Hauptursache muss wohl das Fehlen von Analogien in der (metall-)organischen Chemie angesehen werden. Die ersten erfolgreichen chemischen Modelle bestanden aus Kobaltkomplexen, in denen das «Substrat» kovalent an das Metallatom gebunden wurde [1-3]. Photolytische oder thermische Spaltung der Co,C-Bindung bewirkte eine Umlagerung des substratähnlichen Molekelteils in einem für die B₁₂-abhängigen Reaktionen charakteristischen Sinne. Allerdings waren die Ausbeuten an Umlagerungspro-

dukten bei diesen Modellreaktionen niedrig [1] [3] oder schwer reproduzierbar.¹⁾ Die Umlagerung von Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA wird in der Zelle durch Methylmalonyl-CoA-Mutase katalysiert, die sowohl in Bakterien als auch im Tierkörper vorkommt. Experimente mit isotopmarkierten Substraten zeigten [5] [6], dass bei dieser Reaktion eine intramolekulare 1,2-Wanderung der Thioestergruppe stattfindet (*Schema 1*).



Weitere Untersuchungen ergaben, dass die Verschiebung der Thioestergruppe durch Wanderung eines Methyl-H-Atoms in entgegengesetzter Richtung begleitet ist. Die Entdeckung, dass das wandernde H-Atom intermediär an die 5'-Methylen-Gruppe des Coenzym gebunden wird [7] [8], wies auf eine direkte Rolle der Co, C-Bindung in der Katalyse hin. Verfolgung des Schicksals einzelner Atome durch Isotopenmarkierung [9-11], die auf alle bekannten Coenzym-B₁₂-abhängigen Reaktionen ausgedehnt wurde, sowie stereochemische Untersuchungen [12-18] erlaubten, ein allgemeines Schema für den Mechanismus dieser Umlagerungen aufzustellen (*Schema 2*).

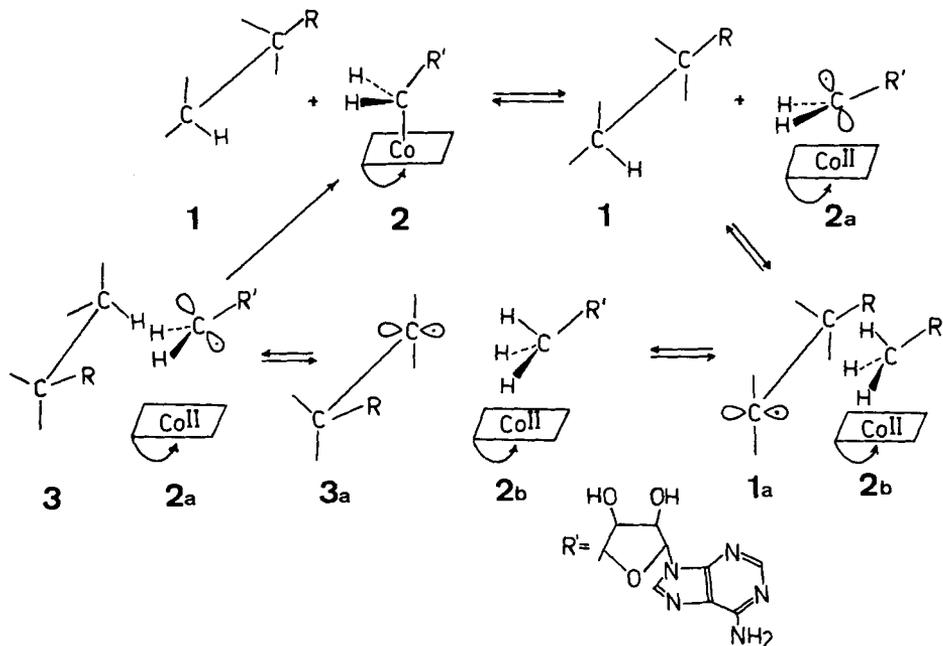
Das Auftreten des paramagnetischen Cob(II)alamins (B_{12r}) während der Reaktion ist durch ESR.- und UV.-Messungen an den Dioldehydrase- und Äthanolamindeaminase-Systemen belegt [19-22]. Analoge Messungen an Methylmalonyl-CoA-Mutase gaben keine Hinweise auf ein Kobalt(II)-enthaltendes Zwischenprodukt [23]. Dies könnte aber auf eine geringe stationäre Konzentration dieser Spezies zurückgeführt werden.

Die Schwierigkeit, den eigentlichen Umlagerungsschritt zu erklären, liegt in der Tatsache, dass Radikale vom Typus **1a** oder **3a**, im Gegensatz zu den entsprechenden kationoiden Spezies, normalerweise keine Tendenz zur Umlagerung zeigen [24]. Die Oxydation des primär entstandenen Radikals **1a** durch das Vitamin B_{12r} zum Kation [25] oder gar eine direkte heterolytische Spaltung der Co, C-Bindung zu Cob(I)alamin (B_{12s}) und einem Kation [26] werden deshalb diskutiert, ohne dass gesicherte experimentelle Ergebnisse vorliegen.

Ausser den biochemischen Resultaten ist das photochemische Verhalten des Coenzym-B₁₂ für die Planung eines Enzymmodells von Interesse. Während die Co, C-Bindung von Coenzym-B₁₂ nach zweiminütiger Belichtung einer wässrigen Lösung desselben vollkommen und irreversibel gespalten wird, ist der Komplex zwischen dem Coenzym und Methylmalonyl-CoA-Mutase aus *P. shermanii* nach

¹⁾ In einem kürzlich veröffentlichten Bericht [4] ist die Umlagerung eines an Cobalamin gebundenen Methylmalonsäurethioesters beschrieben. Die Ausbeute an Umlagerungsprodukt wurde auf das eingesetzte Hydroxycobalamin bezogen. Da die Reaktion als Eintopfverfahren geführt wurde, wirkte aber das Hydroxycobalamin wahrscheinlich katalytisch. Die Ausbeute muss korrekterweise auf den eingesetzten Brommethylmalonsäurethioester berechnet werden und ergibt maximal 22%.

Schema 2. Da die übrigen Substituenten der als Wanderungstermini dienenden C-Atome nicht definiert sind, wird in diesem Schema über den sterischen Verlauf der Substitution an diesen Zentren nichts ausgesagt. Durch Rotation um die C-C-Achse in den radikalischen Zwischenstufen 1a und 3a kann das trigonale Zentrum im Prinzip an irgendeiner seiner beiden stereoheterotopen Flächen angegriffen werden. Wo dieser Angriff tatsächlich erfolgt, scheint vom jeweiligen Enzymprotein bestimmt zu sein [12-18]



mehrstündiger Belichtung noch unverändert [27]. Dies kann am einfachsten dadurch erklärt werden, dass das Enzymprotein durch spezifische Fixierung des Coenzym eine reversible Spaltung der Co,C-Bindung gewährleistet. Es liegt auf der Hand, dass auch im katalytischen Prozess die Fixierung sowohl des Coenzym als auch des Substrats durch das Protein eine ausschlaggebende Rolle spielt.

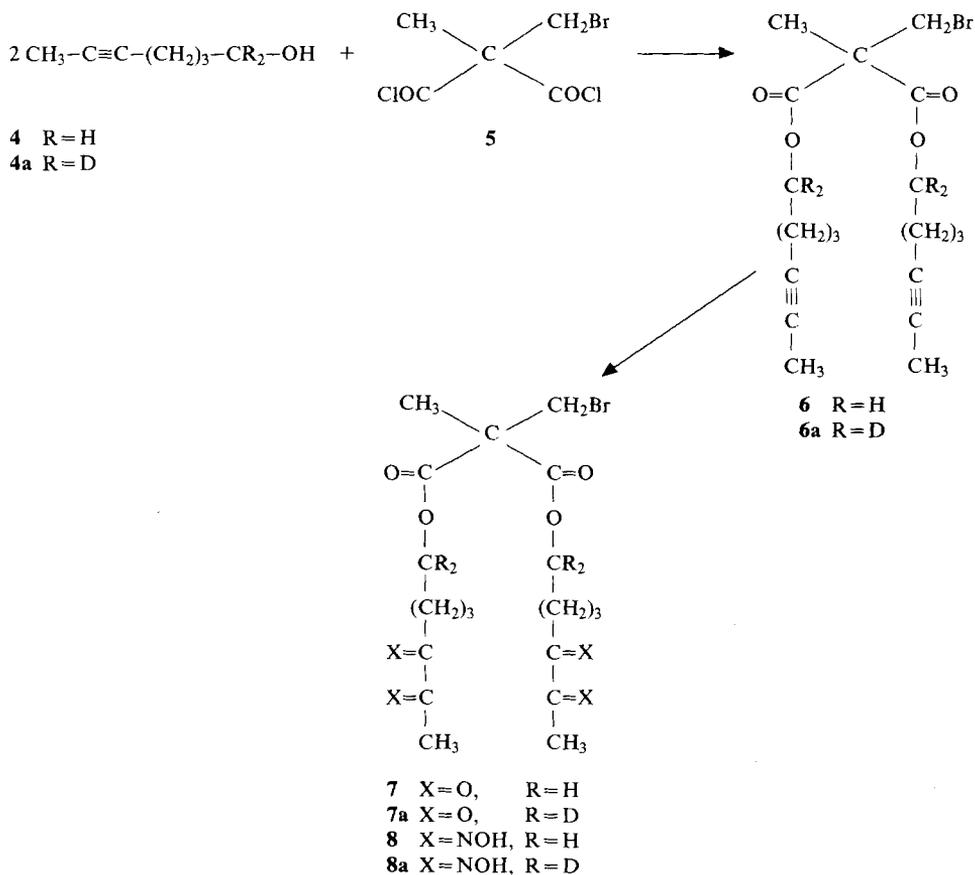
Im folgenden berichten wir über die Synthese, Kristallstrukturanalyse und Eigenschaften einer Modellverbindung, in der das kobaltgebundene «Substrat», in diesem Fall ein Methylmalonsäurediester, zusätzlich mittels zwei Polymethylenbrücken am planaren Teil eines Kobaltkomplexes fixiert ist. Eine Kurzmitteilung über unsere Ergebnisse ist bereits erschienen [28].

Der durch die Natur benützte Kobaltkomplex, das Coenzym-B₁₂, stellt schon allein eine ungeheure synthetische Aufgabe dar [29] [30]. Wir sind davon ausgegangen, dass der Corrinligand der B₁₂-Molekel in einem Modellsystem durch einen einfacheren stickstoffhaltigen Ligand substituierbar ist. Bestärkt wurden wir in dieser Annahme dadurch, dass die bisherigen biochemischen Resultate auf keine spezielle Funktion des Corrinligands im Mechanismus der enzymatischen Umlagerungen hindeuten. Andererseits zeigte eine Reihe von einfacheren Kobaltkomplexen mit cyclischen oder nicht-cyclischen Liganden ähnliche chemische Eigenschaften wie Cobalamine. Besonders einfach und leicht zugänglich sind die

Dimethylglyoxim-Komplexe des Kobalts, die von *Schrauzer & Kohnle* bereits 1964 als Modelle für das Vitamin-B₁₂ empfohlen und Cobaloxime benannt wurden [31]. Am Kobalt alkylierte Derivate von Cobaloximen haben zwar etwas grössere thermische Stabilität als die entsprechenden Cobalaminderivate, was aber durch sterische Effekte zwischen der Alkylgruppe und dem sterisch anspruchsvolleren Corrinssystem erklärt werden kann.

Unser synthetisches Ziel war zunächst die Herstellung eines Liganden, welcher sowohl die zwei benötigten Glyoximfunktionen als auch das «Substrat» an geeigneter Stelle enthält. Das «Substrat» sollte zusätzlich mit einer Abgangsgruppe, versehen sein, damit es später das koordinierte Kobaltatom alkylieren kann. Als Ausgangsmaterial diente 5-Heptin-1-ol (**4**), welches entweder durch Reduktion des bekannten 5-Heptin-1-als [32] oder durch Umsetzung von Lithium-propinid mit dem Pyranyläther von 4-Brombutan-1-ol, gefolgt durch saure Hydrolyse, zugänglich ist [33]. **4** wurde mit 2-Brommethyl-2-methylmalonsäuredichlorid (**5**) zum Diester **6** umgesetzt. Die

Schema 3



Umwandlung der zwei Dreifachbindungen in α -Diketongruppierungen erfolgte durch Ozonierung in Methanol und anschliessende Reduktion des gebildeten Hydroperoxids mit Dimethylsulfid. Während der Mechanismus dieser Reaktion von *Criegee & Lederer* [34] bereits 1953 diskutiert wurde, stammt deren erste präparative Anwendung von *Ohloff et al.* [35]. Seit unseren ersten Mitteilungen [28] [36] ist eine interessante Variante dieser Reaktion auch von *Keay & Hamilton* [37] beschrieben worden.

Das chromatographisch gereinigte und kristallin erhaltene, intensiv gelbe Tetraketon **7** erwies sich als nicht besonders stabil. Die besten Ausbeuten (ca. 80%) an dem gewünschten Tetraoxim **8** wurden durch sofortige Umsetzung des rohen Tetraketons **7** mit Hydroxylaminhydrochlorid bei Raumtemperatur erhalten. Die Herstellung des erstrebten Kobaltkomplexes erfolgte in einem Eintopfverfahren. Kobalt(II)-chlorid und der Tetraoximligand **8** wurden in äthanolischer Lösung vermischt und mit den geeigneten Mengen Pyridin, Kaliumhydroxid und NaBH_4 versetzt. Dabei wurde die Bildung des monomeren Komplexes durch hohe Verdünnung begünstigt. Die bei der Reaktion entstandene Salzsäure wurde neutralisiert und das bereits chelatisierte Kobaltatom zu Kobalt (I) reduziert. Kobalt (I) verhält sich bekanntlich als starkes Nucleophil und wird durch Alkylhalogenide alkyliert [38]. Obwohl für diese Reaktion ein klassischer S_N^2 -Mechanismus vorgeschlagen wurde [39] [40], gibt es Hinweise [41] [42], dass mindestens zum Teil Einelektronenübertragungsprozesse eine Rolle spielen, was dem stark negativen Redoxpotential des Kobalt (I) zuzuschreiben wäre. In unserem Fall erfolgte eine intramolekulare Alkylierung des Kobalts, was an einem Farbumschlag von dunkelgrün nach hellorange zu erkennen war. Bei der Aufarbeitung konnten aus dem Reaktionsgemisch alkylierte Cobaloxime in 17% Ausbeute isoliert werden.

Das erhaltene Gemisch an Alkylcobaloximen bestand nach dünnschichtchromatographischer Analyse aus mindestens vier Komponenten, wobei das Hauptprodukt dank seines unterschiedlichen R_f -Wertes leicht abgetrennt und in einer Ausbeute von 7% (bezogen auf **8**) kristallin erhalten wurde. Eine zweite Fraktion, die im Dünnschichtchromatogramm drei Flecken zeigte, bestand aus wahrscheinlich dimeren Alkylcobaloximen (UV.- und NMR.-Spektren).

In *Schema 4* sind die stereochemischen Möglichkeiten für monomere Kobaltkomplexe des Liganden **8** dargestellt. Während die Brücken in der chiralen Struktur **9** eine *trans*-Lage einnehmen, sind sie in den achiralen Strukturen **10** und **11** *cis*-angeordnet. Die stereochemischen Möglichkeiten für dimere Komplexe sind zahlreich und sollen hier nicht erörtert werden.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Hauptproduktes (*Fig. 1*) entsprechen die Singulette bei $\delta = 1,42, 2,00$ und $2,17$ ppm der Reihe nach der angulären Methylgruppe in der Brückenmitte, der neben Kobalt stehenden Methylengruppe sowie den zwei neben den Glyoximfunktionen stehenden Methylgruppen. Die Lage der Pyridin-Signale bestätigt, dass das Pyridin an ein alkyliertes Kobalt koordiniert ist. Bemerkenswert ist die enorme Auflösung der Signale für die diastereotopen Methylenprotonen, benachbart einerseits dem Estersauerstoffatom ($\delta = 4,49$ und $3,93$ ppm) andererseits den Glyoximfunktionen ($\delta = 3,09$ und $2,09$ ppm). Schliesslich entsprechen die zwei breiteren Multiplette bei $1,61$ und $1,83$ ppm den vier übrigen

Schema 4. Schematische Darstellung der stereochemischen Möglichkeiten für monomere Kobalt-Komplexe des Liganden **8**

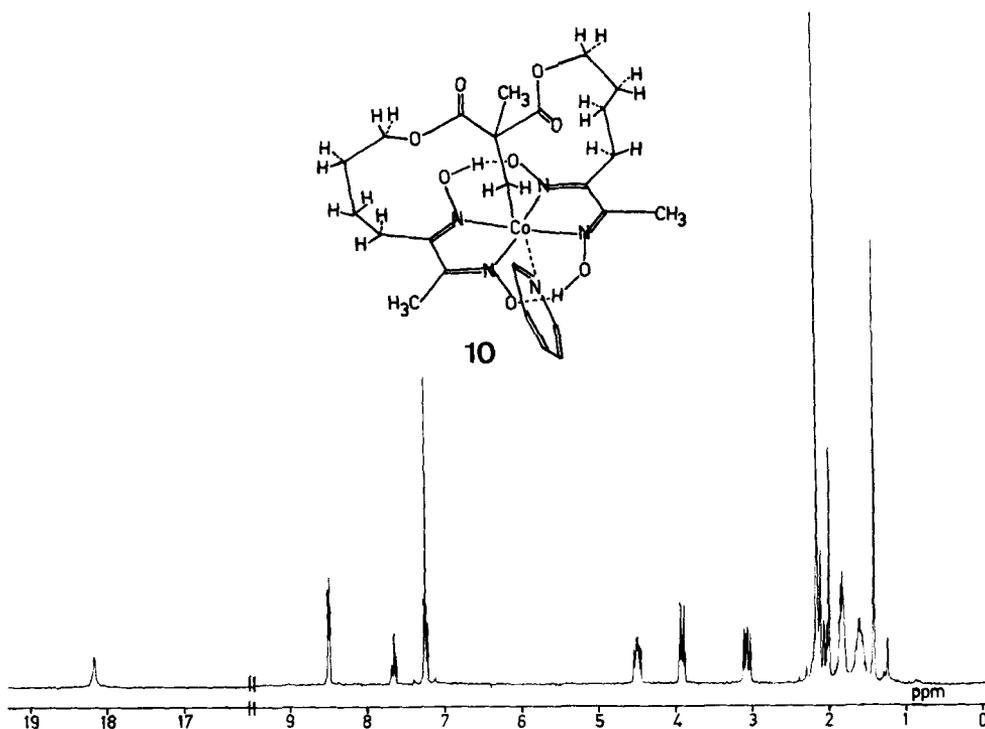
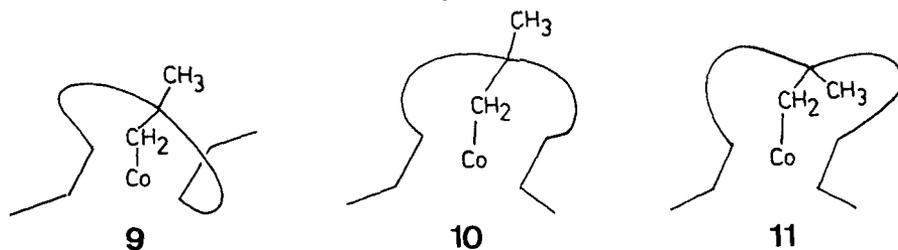


Fig. 1. ¹H-NMR.-Spektrum der Verbindung **10**

Methylengruppen der Kette²), während die Signale der zwei Glyoximprotonen bei etwa 18 ppm gefunden wurden. Sowohl die Zahl der ¹H-NMR.-Signale als auch die

²) Erst aus dem 360 MHz ¹H-NMR.-Spektrum (Fig. 7, s. S. 1575) geht hervor, dass das Multipllett bei 1,61 ppm nur zwei Protonen entspricht und das zu den diastereotopen Protonen gehörende Multipllett bei etwa 2,15 ppm unter anderen Signalen verborgen ist. Aus Entkopplungsexperimenten kann man weiterhin schliessen, dass dieses Multipllett-Paar (1,61 und 2,15 ppm) von den Methylenprotonen herrührt, welche sich in β -Stellung zu den Glyoximfunktionen befinden. Das Multipllett bei 1,83 ppm gehört demzufolge den γ -Methylenprotonen.

der ^{13}C -NMR.-Signale, welche mittels eines partiell proton-entkoppelten Spektrums den einzelnen C-Atomen zugeordnet werden konnten, schliessen die asymmetrische Struktur **9** aus. Auch für eine dimere Struktur würde man mehr NMR.-Signale erwarten als beobachtet, so dass nur noch die Strukturen **10** und **11** in Frage kommen. Aufgrund der NMR.-Spektren ist eine Unterscheidung zwischen **10** und **11** nicht möglich. Die endgültige Entscheidung zugunsten von Struktur **10** brachte erst eine Kristallstrukturanalyse (siehe weiter unten).

Nach der Synthese des von uns entworfenen Modells stellte sich die Frage nach dessen Funktionsfähigkeit. Der Komplex **10** wurde deshalb in perdeutertem Methanol während einer Stunde bestrahlt. Das direkt vor und nach der Bestrahlung aufgenommene ^1H -NMR.-Spektrum zeigte nur im Bereich der Pyridinprotonen eine signifikante Veränderung. Chromatographische Reinigung des Bestrahlungsproduktes führte in 90% Ausbeute zu einem neuen Produkt **10a**, in dem kein Pyridin mehr vorhanden war. Wir interpretierten dieses Resultat als Austausch des axialen Pyridin-Ligands gegen perdeutertes Methanol während der Bestrahlung. Dies wurde durch eine Kristallstrukturanalyse voll bestätigt.

Zahlreiche Untersuchungen über die Photochemie von Alkyl-Kobalt-Komplexen ergaben, dass als erster Schritt eine Homolyse der Co,C-Bindung stattfindet [43] (geschätzte Homolyseenergie 52 kcal/mol [44]). Ausser der relativ schnell verlaufenden Rekombination (Rückreaktion) erfolgt z.B. im Falle des Methylcobaloxims die Dimerisierung des Methylradikals und/oder dessen Addition an Sauerstoff mit messbarer Geschwindigkeit. Die bekannte Einschiebung von Sauerstoff in die Co,C-Bindung ist das Resultat einer Kombination des Alkylperoxyradikals mit Co(II) [45] [46]. Bei der Bestrahlung des überbrückten Cobaloxims **10** dürften die intermolekularen Reaktionen des entstandenen Radikals gegenüber der Rückreaktion in den Hintergrund treten. Andererseits ist die kinetische Stabilität eines Kobalt(II)-Komplexes viel geringer als diejenige eines Kobalt(III)-Komplexes [47], was den schnellen Austausch des Pyridinligands gegen Methanol erklären würde.

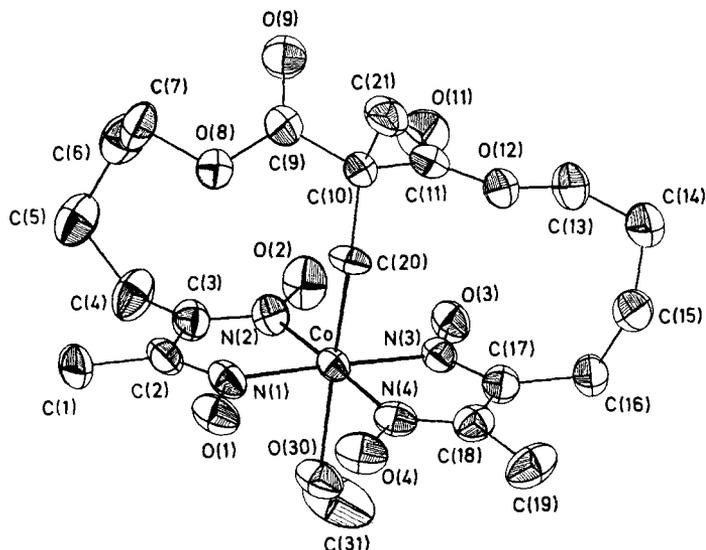


Fig. 2.
ORTEP-Zeichnung
[48] einer Molekel
und Bezeichnung
der Atome

Das überbrückte Cobaloxim **10a** kristallisierte aus perdeuteriertem Methanol in der Raumgruppe $P\bar{1}$ mit $a = 11,090$, $b = 13,772$, $c = 8,971$ Å; $\alpha = 99,75$, $\beta = 119,49$, $\gamma = 84,83^\circ$; $Z = 2$. Die Ortsparameter und die anisotropen Temperaturfaktorkoeffizienten der Nichtwasserstoffatome sind in *Tabelle 1*³⁾, die Ortsparameter und die isotropen Temperaturfaktoren der Wasserstoffatome in *Tabelle 2*³⁾ angegeben. *Tabelle 3*³⁾ enthält die Bindungslängen und Bindungswinkel. Eine Projektion der Molekel und die Atombezeichnungen sind aus *Figur 2* ersichtlich. Gegenüber den in einer vorläufigen Mitteilung [28] angegebenen Daten, die ohne Berücksichtigung der Wasserstoffatome berechnet wurden, haben sich die neuen Parameter leicht geändert.

Die Bindungslänge Co–C(20) mit 2,030 Å ist etwas kürzer als bei einem ähnlichen überbrückten Cobaloxim (Co–C = 2,06 Å), dessen *trans*-Ligand eine Pyridin-Molekel war [49].

10a besitzt im Kristall keine Symmetrie-Ebene; zwei enantiomorphe Molekeln sind in der Einheitszelle zentrosymmetrisch angeordnet (*Fig. 3*). Die Abweichungen der einzelnen Atome von der durch die äquatorialen Liganden und das Kobaltatom definierten Regressionsebene sind in *Figur 4* angegeben. Die eine Glyoxim-Einheit schliesst mit der Ebene, die durch das Kobalt und die andere Glyoxim-Einheit definiert ist, einen Winkel von 175° ein. Nach Berücksichtigung der H-Atome berechnet sich der Winkel Co–C(20)–C(10) auf $128,5^\circ$, der die bisher beobachteten Winkel in Alkyl-Kobalt-Komplexen deutlich übertrifft. Zum Vergleich beträgt der entsprechende Winkel im Coenzym-B₁₂ 125° [50] und in dem methylen-überbrückten Cobaloxim, welches allerdings die der Struktur **11** analoge «*cis-endo*» Konfiguration besitzt, 117° [49].

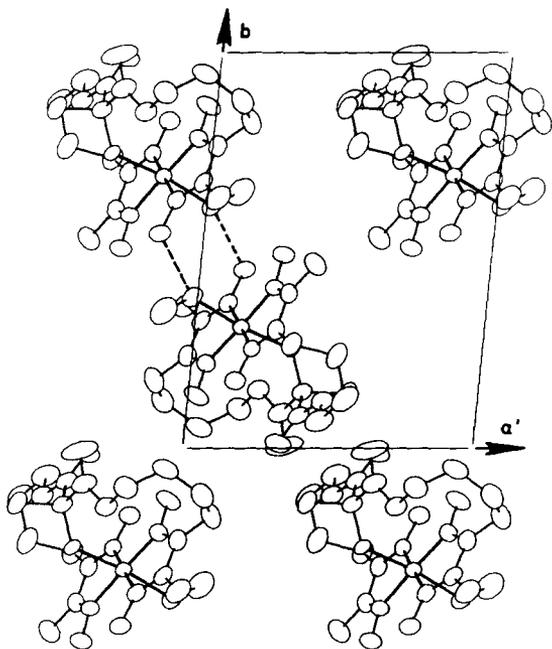


Fig. 3.
Packing der Molekeln im Kristall [48].
Projektionsrichtung ungefähr parallel c ;
 b liegt in der Zeichenebene, c in einer
Ebene, die senkrecht zur Zeichenebene
steht und durch b geht.

³⁾ Am Schluss des exper. Teils.

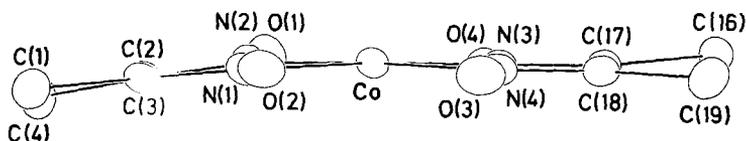


Fig. 4. Projektion der Äquatorialebene [48]. Die Abweichungen der Atome von der Regressionsebene betragen (in $\text{\AA} \times 10^3$): C(1) - 56, C(4) - 222, C(2) 4, C(3) - 22, N(1) 89, N(2) 110, O(1) 122, O(2) 98, Co 96, O(3) - 46, O(4) - 29, N(3) 5, N(4) - 2, C(17) - 22, C(18) - 52, C(16) 70, C(19) 143.

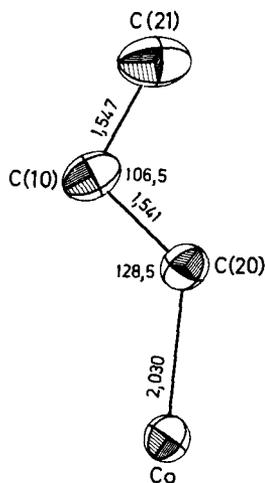


Fig. 5. Projektion senkrecht zur Regressionsebene der Atome Co, C(20), C(10) und C(21) [48].
Längenangaben in \AA , Bindungswinkel in $^\circ$.

Die zwei C, O-Doppelbindungen (C(9)=O(9) und C(11)=O(11)) beschließen einen Winkel von $46,6^\circ$. Die anguläre Methylgruppe zeigt von der Ebene der äquatorialen Liganden weg und ragt über die von der Brücke nicht abgeschirmte Hälfte der Molekel (Fig. 5). Die mittleren Temperaturschwingungen der Brücken-C-Atome sind kleiner als beim methylen-überbrückten Cobaloxim [49]. Die intermolekularen Wechselwirkungen im Kristall sind teilweise durch *van-der-Waals*-Kräfte, teilweise durch eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen O(1) der einen und O(30) der Nachbarmolekel bestimmt.

Die im Kristall vorliegende chirale Konformation des überbrückten Cobaloxims **10a** gab für uns den Anstoß, dessen Konformation auch in Lösung näher zu untersuchen. Da die Anzahl der ^1H - und ^{13}C -NMR.-Signale bei Raumtemperatur nur mit einer faktischen Symmetrieebene in der Molekel vereinbar war, wurden die NMR.-Spektren bei tiefer Temperatur untersucht. In Fig. 6 ist das ^1H -NMR.-Spektrum bei verschiedenen Temperaturen abgebildet. Bis zu 180 K sieht man keine wesentliche Veränderung der Signale zwischen 1 und 9 ppm, abgesehen davon, dass die Auflösung bei tiefer Temperatur geringer wird. Einzig die scharfen Singulette für die zwei Hydroxylprotonen (18,39 bzw. 19,05 ppm bei 180 K) koalieren zu breiten Signalen bei höherer Temperatur. Ihre Austauschgeschwindigkeiten sind aber deutlich verschieden, was dadurch erklärt werden kann, dass das Proton unter der Brücke besser abgeschirmt ist als dasjenige in der Vorderseite der Molekel. Die faktische Enantio-

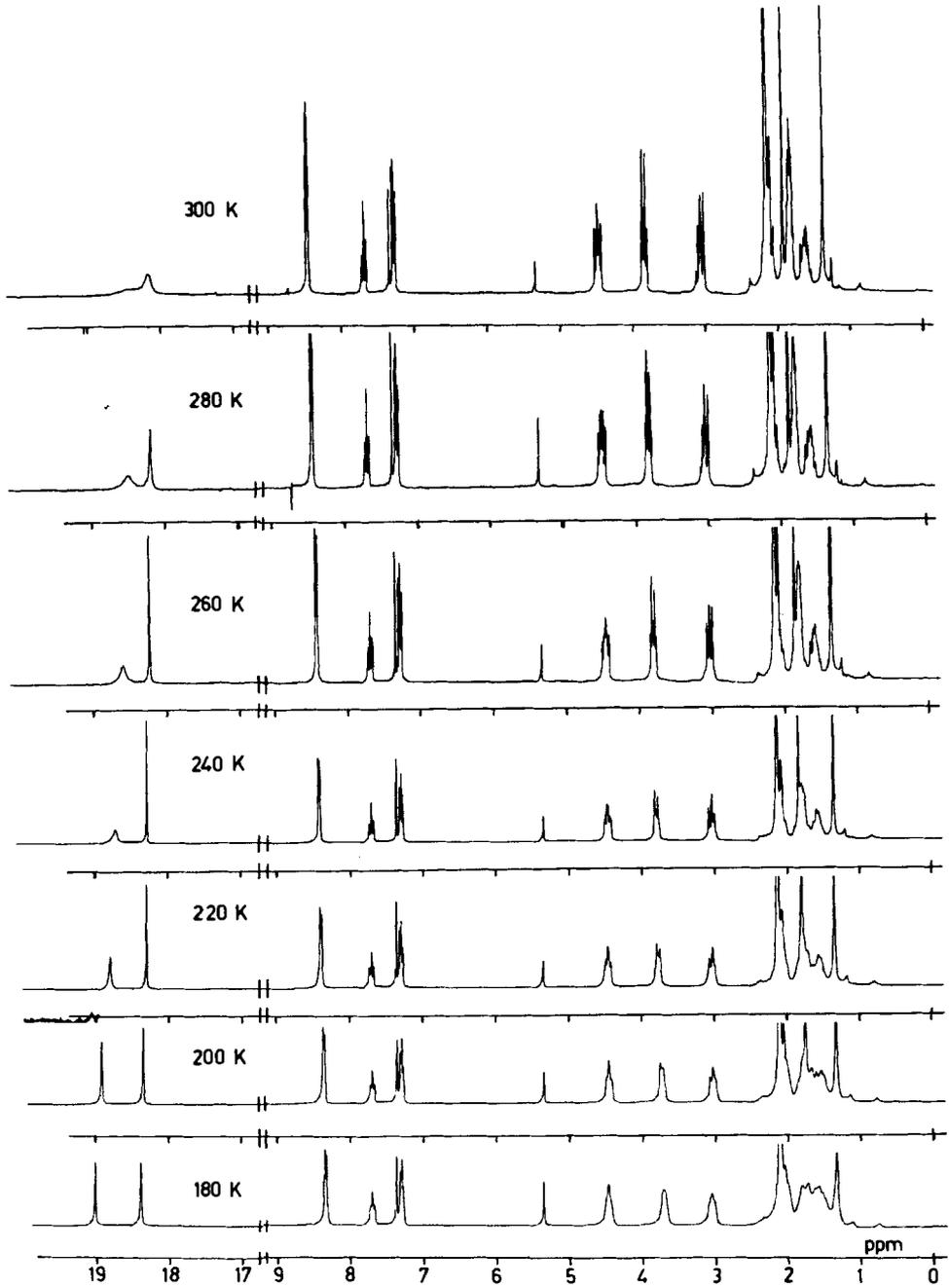


Fig. 6. Die Temperaturabhängigkeit des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums der Verbindung 10

topie der beiden Brückenhälften wird auch dadurch bestätigt, dass im ^{13}C -NMR.-Spektrum bei 180 K keine Vermehrung der Signale festzustellen ist. Diese Resultate bedeuten aber nicht, dass **10** in Lösung eine starre achirale Geometrie besitzt. Vielmehr ist anzunehmen, dass zwei enantiomorphe Konformationen miteinander in einem raschen Gleichgewicht stehen, die bei 180 K noch nicht ausfrieren. Mit einem Molekelmodell kann man zeigen, dass ein solches Gleichgewicht durch eine «flip-flap»-Bewegung der Brücke leicht eingestellt werden kann.

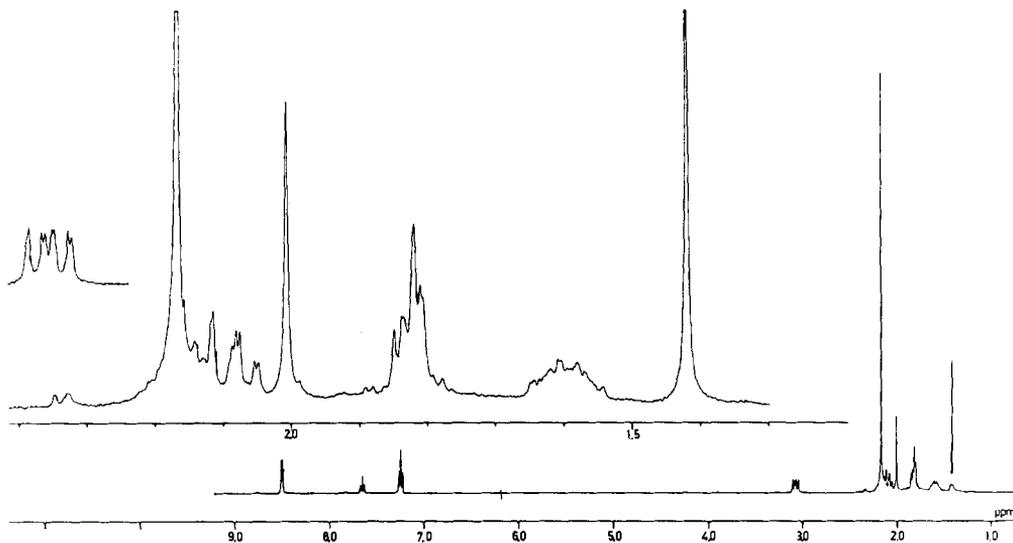
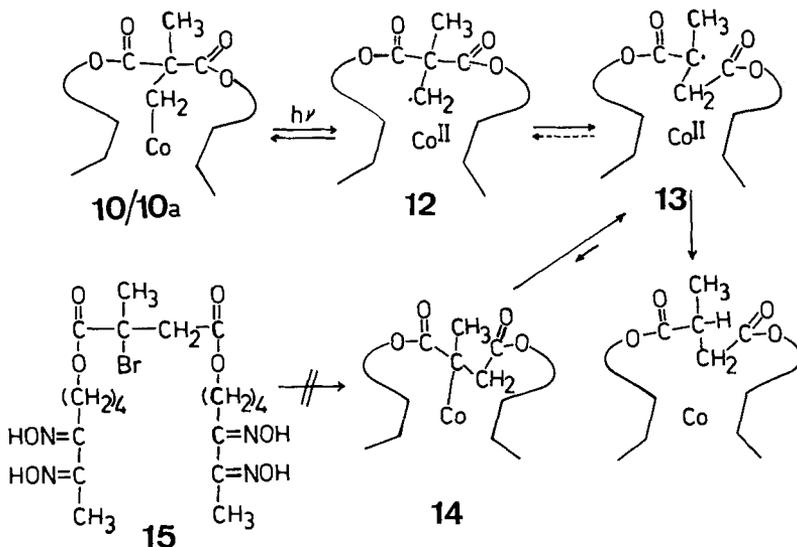


Fig. 7. ^1H -NMR.-Spektrum der Verbindung **10b**

Nach Sicherstellung der Struktur der Modellverbindung haben wir ihre Funktionsfähigkeit untersucht. Da nach einer Stunde Bestrahlung noch etwa 90% von **10** als **10a** isoliert werden konnten, wurde eine Lösung von **10** in Methanol solange bestrahlt (12 Std.), bis die Co, C-Bindung vollständig gelöst war (UV.-spektroskopische und dünnschichtchromatographische Verfolgung der Reaktion). Der zersetzte Komplex wurde ohne Isolierung alkalisch hydrolysiert und die entstandene organische Säure chromatographisch gereinigt und kristallisiert. Sie wurde durch Schmelzpunkt, IR.- und NMR.-Spektren als Methylbernsteinsäure identifiziert. Auf dem Dünnschichtchromatogramm war keine Dimethylmalonsäure zu erkennen. Die Ausbeute an gereinigter Methylbernsteinsäure in diesen und drei weiteren Experimenten betrug zwischen 82 und 95%. Eine Erklärung für die eben beschriebenen Resultate gibt die Reaktionsfolge in *Schema 5*. Lichtinduzierte Homolyse der Co, C-Bindung in **10** oder wahrscheinlicher in **10a** führt zur radikalischen Spezies **12**, die entweder durch spontane Rekombination **10a** zurückbildet oder sich zur radikalischen Spezies **13** umlagert. Im Gleichgewicht **12/13** dürfte **13** wegen der Delokalisierung des ungepaarten Elektrons in die Carbonyl-Gruppe begünstigt sein. Eine Schliessung der Co, C-Bindung zu **14** wäre zwar aufgrund von Modellbetrachtungen

sterisch möglich, scheint aber energetisch ungünstig zu sein⁴⁾. Als irreversibler Schritt könnte die Abstraktion eines Wasserstoffradikals durch **13** die Reaktionsfolge abschliessen. Unsere erste Annahme [28], dass dieses Wasserstoffradikal aus dem Lösungsmittel stammt, konnte inzwischen durch entsprechende Experimente widerlegt werden. Photolyse von **10** in Hexadeuterioäthanol und in Hexadeuterioäthanol in Gegenwart einer äquimolekularen Menge NaBD₄ gab nach alkalischer Hydrolyse in ca. 95% Ausbeute deuteriumfreie Methylbernsteinsäure, und zwar auch dann, wenn die Hydrolyse in einem Gemisch von Hexadeuterioäthanol und Deuteriumoxid ausgeführt wurde. Aus diesem Resultat folgt, dass die abschliessende H-Abstraktion intramolekular, höchstwahrscheinlich aus der Tetramethylenbrücke des Komplexes erfolgt.

Schema 5. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind die hypothetischen Zwischenstufen nur schematisch dargestellt. Die Reaktion könnte sowohl von Komplex **10** (zweiter axialer Ligand = Pyridin) als auch von Komplex **10a** (zweiter axialer Ligand = Lösungsmittel, z.B. Methanol), dem Produkt eines lichtinduzierten Austauschprozesses, ausgehen.



Aufgrund von Modellbetrachtungen wäre im Radikal **13** eine transannulare Wasserstoffverschiebung entweder von der dem Sauerstoffatom benachbarten Methylengruppe der einen Brückenhälfte oder von der in β -Stellung zum Sauerstoffatom stehenden Methylengruppe der anderen Brückenhälfte möglich. Deshalb wurde - ausgehend von 1-[²H₂]-5-Heptin-1-ol (**4a**) - ein tetradeuterierter Ligand **8a** synthetisiert, welcher analog zu **8** ein überbrücktes Cobaloxim **10b** ergab. In dieser Verbindung waren nun beide dem Sauerstoffatom benachbarten Methylengruppen voll deuteriert, wie aus dem ¹H-NMR.-Spektrum hervorgeht. Erschöpfende Photolyse von **10b** in Methanol, gefolgt von Hydrolyse des Photoproduktes, gab wiederum

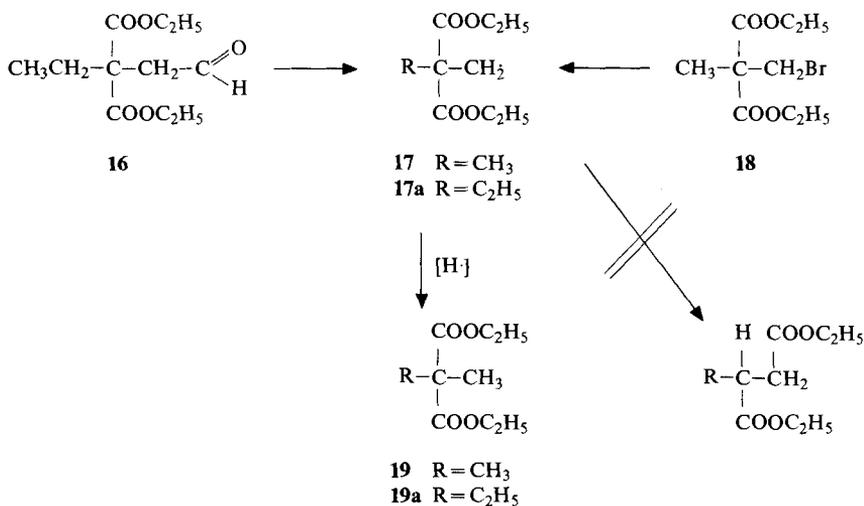
⁴⁾ Der Versuch zur direkten Synthese von **14** aus Ligand **15**, der seinerseits ausgehend von 2-Methyl-2-brombernsteinsäuredichlorid in Analogie zum Tetraoxim **8** hergestellt wurde, blieb erfolglos [51].

deuteriumfreie Methylbernsteinsäure in etwa 90% Ausbeute. Daraus kann geschlossen werden, dass die dem Sauerstoffatom benachbarten Methylengruppen nicht als H-Donatoren für die Absättigung des Radikals **13** in Frage kommen. Höchstwahrscheinlich übernehmen die zum Sauerstoffatom β -ständigen Methylengruppen diese Rolle.

Die Schlüsselreaktion in der in *Schema 5* dargestellten Reaktionsfolge ist die Umwandlung des Radikals **12** in **13**. Sowohl nach chemischer Erfahrung [24] als auch nach neueren *ab-initio*-Berechnungen [52] [53] ist eine 1,2-Wanderung in Radikalen sehr ungünstig. Während es für die 1,2-Wanderung in Homoallyl- [54] oder Homobenzyl-Radikalen [55] einige *bona fide* Beispiele gibt, sind 1,2-Wanderungen von Carbonylgruppen in Radikalen äusserst selten [24]. Keine Wanderung ist beobachtet worden bei der Erzeugung von Radikal **17a** durch Decarbonylierung des Aldehyds **16** [56]. Ebenfalls gab der 2-Methyl-2-brommethylmalonsäurediäthylester **18** bei der Behandlung mit Tributylzinnhydrid ausschliesslich das direkte Reduktionsprodukt **19** [57]. Erzeugt man aber Radikal **17** durch Homolyse einer Co, C-Bindung, findet man Wanderungsprodukte, wenn auch in bescheidenen Ausbeuten [2] [58].

In letzter Zeit sind einige spekulative Vorschläge für den Mechanismus der Umwandlung **12** \rightarrow **13** erschienen. Sowohl der von *ab-initio*-Rechnungen unterstützte Vorschlag von *Salem et al.* [53] als auch der auf Parallelen aus der metallorganischen Chemie beruhende von *Corey et al.* [59] weisen dem zentralen Kobaltatom eine entscheidende Rolle bei der Umlagerung zu. Der von *Golding & Radom* [52] diskutierte Mechanismus will das Problem eines ungünstigen radikalischen Übergangszustandes **20** mit Protonierung zum Radikalkation **21** lösen. Eine experimentelle Unterstützung dieser Idee kommt aus der Tatsache, dass die eine vicinale Diolgruppierung enthaltenden Alkylcobaloxime bei der Photolyse in essigsaurer

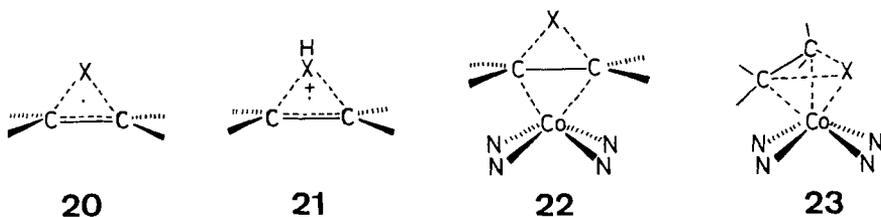
Schema 6



Lösung in etwa 10% Ausbeute Carbonyl enthaltende Produkte geben [3]. Ob eine für die Coenzym-B₁₂-abhängigen Reaktionen charakteristische 1,2-Wanderung der einen OH-Gruppe stattfindet, ist nicht nachgewiesen worden. Gegen die Stabilisierung des dreigliedrigen Übergangszustandes durch blosser Protonierung spricht a) die Anwesenheit der reaktiven Kobalt (II)-Spezies in der katalytischen Stelle von enzymatischen Systemen, b) die Notwendigkeit von Kobalt oder Rhodium [60] in allen bisher bekannten funktionierenden Modellsystemen und c) der in der vorliegenden Arbeit beschriebene quantitative Verlauf der Umlagerung ohne Säurezusatz oder derjenige in anderen Modellsystemen [4] [57] bei schwach alkalischer Reaktion.

Der von *Corey et al.* [59] vorgeschlagene Mechanismus beinhaltet eine vorübergehende Fragmentierung des Corringerrüsts von Coenzym-B₁₂ zwischen den Ringen A und D. Diese Annahme beruht darauf, dass analoge Secocorrine durch eine electrocyclische Reaktion cyclisiert werden können [61]. Die hier postulierte, bisher nicht beobachtete Rückreaktion sollte durch das Enzymprotein erzwungen werden. Obwohl die anschliessenden Reaktionen, wie oxydative Addition und reduktive Eliminierung, in der Übergangsmetall-Chemie gut belegt sind, halten wir diesen Mechanismus auch für unwahrscheinlich. Vor allem sprechen die für Coenzym-B₁₂-katalysierte Reaktionen charakteristischen Umlagerungen in alkylierten Cobalamin-Modellen ohne Enzymprotein und Licht [1] [4] [58] [62] gegen die vorübergehende Ausbildung eines Secocorrins. Die Cobaloxim-Modelle, in denen der Mechanismus von *Corey et al.* [59] ohne Spaltung eines makrocyclischen Ringes möglich wäre, sind in bezug auf diesen Mechanismus wertneutral.

Schema 7. **21**, **22** und **23** stellen bereits vorgeschlagene Übergangszustände für Coenzym-B₁₂-katalysierte Umlagerungen dar.



Die Übergangszustand-Geometrie **22**, welche für die Berechnungen von *Salem et al.* [53] als Grundlage diente, muss im Lichte der hier vorliegenden Resultate betrachtet werden. In unserem überbrückten Modell wäre es sterisch schwierig, die wandernde Brücke und das Kobaltatom auf entgegengesetzte Seiten der C, C-Bindungsachse zu plazieren. Unser Vorschlag [28], dass der durch die C, C-Bindungsachse und das wandernde Atom gebildete Dreiring mit seiner Fläche über dem zentralen Kobaltatom liegt, trägt den experimentellen Tatsachen noch am besten Rechnung (vgl. **23**).

Wie die Stabilisierung einer solchen Struktur durch Orbitalwechselwirkungen erreicht wird, kann vorläufig nur Gegenstand von Spekulationen sein.

Für ihre Hilfe bei der Synthese von Ausgangsmaterialien danken wir Frau C. Trautmann. Die ^1H - und ^{13}C -NMR.-Spektren bei 270 und 360 MHz verdanken wir den Herren Dr. W. E. Hull, V. Formaček und T. Keller, Bruker-Physik, Forchheim-Rheinstetten. Herrn Professor R. Ahlrichs, Universität Karlsruhe, sind wir für Diskussionen über die Bindungsverhältnisse in Kobalt-Komplexen dankbar.

Diese Arbeit wurde bis 1972 an der ETH Zürich vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und ab 1974 von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie grosszügig unterstützt.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Die Smp. wurden in einer Glaskapillare auf dem Apparat nach Tottoli bestimmt und sind nicht korrigiert. Die IR.-Spektren (Angaben in cm^{-1}) wurden mit einem Perkin-Elmer 421- oder Beckman IR-8-Spektrometer und die UV/VIS.-Spektren mit einem Varian-Cary-14- oder Unicam-SP-1800-Spektrometer aufgenommen. Die Aufnahme der NMR.-Spektren erfolgte auf den Geräten Varian A 60 und Varian A 56/60A oder auf den Bruker-Geräten WH-90, WH-270 und WH-360. Die Lage der Signale ist in δ -Werten (ppm) bezogen auf internes Tetramethylsilan angegeben; s=Singulett, d=Dublett, t=Triplet, qa=Quadruplett, m=Multiplet, br.=breite unaufgelöste Signale, J=Kopplungskonstante in Hz. Die Massenspektren wurden mit einem Varian-MAT-CG-5-Spektrometer aufgenommen. T_d bedeutet die Zuführungstemperatur bei Direktzufuhr, T_i bei indirekter Zuführung. Die Spaltprodukte sind in Einheiten von m/z und die Intensität der Signale in Prozent (bezogen auf das intensivste Signal) in Klammern angegeben.

Für die Ozonolysen wurde der Ozongenerator OZ 1, Fischer Labortechnik, Bad Godesberg, verwendet. Für analytische Dünnschichtchromatogramme wurden Fertigplatten «Kieselgel 60-F-254» (Merck) oder «SIL G-25 UV₂₅₄» (Macherey-Nagel) verwendet. Für präparative Dünnschichtchromatogramme wurden Glasplatten mit «Kieselgel GF₂₅₄» (Merck) beschichtet. Kieselgel Merck der Korngrösse 0,05–0,2 mm diente für die Säulenchromatographie. Abkürzungen: i.V. = im Vakuum, i.HV. = im Hochvakuum, RT. = Raumtemperatur, RV. = Rotationsverdampfer.

5-Heptin-1-ol (4) aus 5-Heptin-1-al. Eine Suspension von 1,75 g LiAlH_4 in 50 ml abs. Äther wurde auf 0° gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 4,64 g 5-Heptin-1-al [32] in 20 ml abs. Äther versetzt. Nach 1stdg. Rühren bei 25° wurde dem Gemisch unter Kühlung 4 ml Wasser zuge tropft und der dabei gebildete Niederschlag mit 50 ml 10proz. Schwefelsäure aufgelöst. Dreimalige Extraktion mit Äther, Waschen und Trocknen der organischen Phase gab rohes 4, welches bei 10 Torr destilliert wurde: 4,55 g (96%), Sdp. $87,5\text{--}88,5/10$ Torr (Lit. [63], Sdp. $96/15$ Torr). - ^1H -NMR. (CDCl_3 , 60 MHz): 1,3–1,9 (m, 4 H); 1,8 (t, J = 2,5, 3 H); 2,13 (m, 2 H); 3,0 (s, 1H); 3,65 (t, J = 6, 2 H).

5-Heptin-1-ol (4) aus Tetrahydropyranyl-(4-bromobutyl)-äther. 1,0 g Lithiumpropinid (aus Propin von J. T. Baker) wurden in 150 ml flüssigem NH_3 vorgelegt und 2,0 g Tetrahydropyranyl-(4-bromobutyl)-äther [33] in 10 ml abs. Diäthyläther innerhalb 10 Min. zuge tropft. Nach 8 Std. Rückfluss wurde das Ammoniak verdampft, der Rückstand in 50 ml Wasser aufgenommen und 5mal mit je 10 ml Äther extrahiert. Das nach der Aufarbeitung erhaltene Öl (ca. 2 g) wurde ungerührt in 20 ml Methanol gelöst und mit 0,5 ml conc. Salzsäure 4 Std. bei 25° gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels i.V. und Aufnahme des Rückstandes in 30 ml Äther erfolgte die Aufarbeitung wie oben. Ausbeute an 4: 0,92 g (96%).

5-Heptinsäure. Eine Lösung von 12,3 g AgNO_3 in 25 ml Wasser wurde mit einer Lösung von 6,05 g NaOH in 25 ml Wasser versetzt. Unter Eiskühlung tropfte man 3,63 g 5-Heptin-1-al [32] zu der Suspension und rührte weiter 30 Min. bei 0° und weitere 2 Std. bei 25° . Nach Filtration über Celite wurde die Lösung mit 50 ml 2N HCl angesäuert und 4mal mit je 20 ml Äther extrahiert. Nach Waschen, Trocknen und Eindampfen der vereinigten Ätherextrakte wurden 3,58 g (86%) leicht gelbes kristallines Produkt erhalten. Umkristallisation aus Pentan bei -20° gab farblose Plättchen: 3,20 g (77%), Smp. $41\text{--}42^\circ$. - IR. (CHCl_3): u.a. 2920, 1700. - ^1H -NMR. (CDCl_3 , 60 MHz): 1,6–2,1 (m, 2 H); 1,8 (t, J = 2,5, 3 H); 2,18 (m, 2 H); 2,5 (t, J = 6,5, 2 H); offset (s, 1H).



1-[$^2\text{H}_2$]-5-Heptin-1-ol (4a). Zu einer Suspension von 1,0 g Lithiumaluminiumdeuterid (Merck, 98%) in 80 ml abs. Äther wurde bei 0° innerhalb 20 Min. eine Lösung von 3,06 g 5-Heptinsäure in 60 ml abs. Äther getropft. Nach Beendigung der exothermen Reaktion wurde 20 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach

Aufarbeitung wie beim nichtdeutierten 5-Heptin-1-ol (4) wurden 2,74 g (100%) farblose Flüssigkeit erhalten. - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3 , 60 MHz): τ bei 3,65 ppm fehlt.

Methylmalonsäure-di-t-butylester. Unter Argon wurden 4,8 g NaH in 250 ml abs. Benzol und 50 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT) vorgelegt. Unter Kühlung mit Eisbad wurden 21,6 g Malonsäure-di-t-butylester (*Fluka*) in 50 ml abs. Benzol innerhalb 20 Min. zugetropft. Nach Beendigung der Gasentwicklung wurde das Gemisch 2 Std. unter Rückfluss erhitzt, anschliessend auf 25° abgekühlt, die Lösung unter Argon mit Hilfe eines Teflonschlauches vom überschüssigen NaH abdekantiert und direkt zu einer Lösung von 56,8 g Methyljodid in 50 ml Benzol und 10 ml HMPT zugetropft. Nach 48stdg. Rühren bei 25° wurde das Gemisch mit 500 ml Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase 3mal mit 50 ml Äther extrahiert. Nach dem üblichen Waschen, Trocknen und Eindampfen der vereinigten organischen Phasen wurde der Rückstand i.V. destilliert: 21,8 g (95%), Sdp. 102°/12 Torr (Lit. [64], Sdp. 93-96°/10 Torr). - IR. (CHCl_3): 3520, 3020, 2975, 2930, 1715, 1475, 1450, 1390, 1370, 1330, 1285, 1140, 1080, 1020, 840. - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3 , 60 MHz): 1,32 (*d*, $J = 7,5$, 3 H); 1,45 (*s*, 18 H); 3,22 (*qa*, $J = 7,5$, 1 H).

Brommethyl-methylmalonsäure-di-t-butylester. Zu einer Suspension von 4,8 g NaH in 250 ml abs. Benzol und 50 ml HMPT wurden bei 25° 21,38 g Methylmalonsäure-di-t-butylester in 50 ml Benzol innerhalb von 20 Min. getropft. Nach 3 Std. Erhitzen unter Rückfluss wurde die abgekühlte Lösung unter Argon mit Hilfe eines Teflonschlauchs abdekantiert und direkt zu auf 80° erwärmten 87 g Methylenbromid (*Fluka*) gegeben. Nach weiteren 3 Std. unter Rückfluss (Bad 80°) wurde das Gemisch mit 500 ml Wasser versetzt und die organische Phase abgetrennt. Dreimalige Extraktion der wässrigen Phase mit je 50 ml Äther, gefolgt durch Waschen, Trocknen und Eindampfen der vereinigten organischen Phasen gab ein farbloses Öl, welches i.V. destilliert wurde: 28,18 g (97%), Sdp. 77-79°/0,4 Torr. - IR. (CHCl_3): 3540, 3020, 2970, 2930, 1745, 1725, 1475, 1450, 1425, 1390, 1370, 1300, 1255, 1205, 1145, 1110, 840. - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3 , 90 MHz): 1,45 (*s*, 3 H); 1,48 (*s*, 18 H); 3,69 (*s*, 2 H). - MS. (70 eV, T_d 120°): 41 (100), 44 (36), 55 (15), 56 (42), 57 (24), 69 (12), 86 (17), 124 (1), 127 (1), 142 (1), 143 (1), 221/223 (1), 322/324 (<1).

$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{BrO}_4$ (323,2) Ber. C 48,31 H 7,17% Gef. C 48,42 H 7,23%

Brommethyl-methylmalonsäure. 9,69 g (30 mmol) Brommethyl-methylmalonsäure-di-t-butylester wurden in 30 ml Trifluoressigsäure (*Fluka*) 3 Std. bei 15° gerührt. Nach Entfernung der Trifluoressigsäure i.V. wurde der Rückstand aus Chloroform/Benzol und schliesslich aus Methylenchlorid umkristallisiert: 4,4 g (70%), Smp. 126,5° (Zersetzung). - IR. (KBr): 3400, 3000, 2650, 1715, 1455, 1435, 1395, 1375, 1295, 1265, 1200, 1170, 1120, 1065, 955, 920, 895, 855, 775, 730, 690, 625. - $^1\text{H-NMR}$. ($^2\text{H}_2\text{O}$, 60 MHz): 1,67 (*s*, 3 H); 3,95 (*s*, 2 H). - MS. (70 eV, T_d , 57°): 44 (70), 69 (35), 78 (18), 79 (42), 80 (18), 81 (41), 84 (24), 85 (89), 86 (100), 87 (7), 93/95 (1), 113 (3), 164/166 (7/7), 210/212 (<1).

$\text{C}_5\text{H}_5\text{BrO}_4$ (211,0) Ber. C 28,46 H 3,95% Gef. C 28,39 H 3,41%

Brommethyl-methylmalonsäuredichlorid (5). Eine Lösung von 2,11 g (10 mmol) Brommethyl-methylmalonsäure in abs. Äther wurde 20 Std. bei 25° mit 4,77 g Phosphorpentachlorid (23 mmol) gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels und Vakuumdestillation wurden 2,46 g (99%) 5 als farbloses, stechend süsslich riechendes Öl erhalten: Sdp. 58-61°/10 Torr. - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3 , 60 MHz): 1,83 (*s*, 3 H); 3,90 (*s*, 2 H).

Brommethyl-methylmalonsäure-di(5-heptin-1-yl)ester (6). Zu einer Lösung von 2,46 g (10 mmol) 5 in 30 ml abs. Äther wurden unter Eiskühlung innerhalb 10 Min. 2,24 g 4 (20 mmol) in 10 ml abs. Äther getropft. Nach Zugabe von 1,75 g Pyridin (22 mmol) in 5 ml abs. Äther wurde die Lösung bei 25° 24 Std. weiter geheizt und anschliessend mit 100 ml Wasser versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige 4mal mit je 10 ml Äther extrahiert, die vereinigten organischen Phasen einmal mit 10 ml Wasser und 2mal mit je 5 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, der Äther i.V. abgedampft und der Rückstand an der 50fachen Menge Kieselgel mit Hexan/Äthylacetat 4:1 chromatographiert. Neben 450 mg 4 (20%) wurden 2,72 g (68%) 6 als farbloses Öl erhalten. Sdp. 120°/0,006 Torr. - IR. (CHCl_3): 3550, 2995, 2945, 2880, 1725, 1455, 1430, 1380, 1290, 1255, 1170, 1115, 1065, 1020, 985, 915, 885. - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3 , 60 MHz): 1,22-1,97 (*m*, 8 H); 1,58 (*s*, 3 H); 1,78 (*t*, $J = 2,5$, 6 H); 2,14 (*m*, 4 H); 3,80 (*s*, 2 H); 4,23 (*t*, $J = 6$, 4 H). - MS. (70 eV, T_d , 45°): 41 (62), 53 (35), 55 (31), 66 (48), 67 (46), 68 (15), 69 (46), 70 (6), 77 (20), 78 (4), 79 (100), 80 (11), 93 (22), 94 (60), 95 (48), 138 (12),

139 (47), 140 (6), 145 (7), 147 (13), 148 (6), 159 (6), 161 (7), 173 (6), 193/195 (6/5), 205 (4), 221/223 (9/8), 239/241 (3,5/4), 398/400 (< 1).

$C_{19}H_{27}BrO_4$ (399,3) Ber. C 57,15 H 6,82% Gef. C 57,29 H 6,71%

Brommethyl-methylmalonsäure-bis(1-[2H_2]-5-heptin-1-yl)ester (6a). Ausgehend von 2,48 g (10 mmol) **5** und 2,28 g (20 mmol) 1-[2H_2]-Heptin-1-ol (**4a**) analog hergestellt wie nicht-deuteriertes **6**. Ausbeute 3,68 g (91,5%). - 1H -NMR. ($CDCl_3$, 90 MHz): τ bei 4,23 ppm nur äusserst schwach.

Brommethyl-methylmalonsäure-bis(5,6-dioxoheptyl)ester (7). In einer Tauchfritte wurde eine Lösung von 1,2 g (3 mmol) **6** in 45 ml Methanol auf -18° gekühlt und während 13 Min. ein Strom von ca. 2,5 g O_3 /Std. durchgeleitet. Nach 10minütiger Spülung mit Sauerstoff wurde das Gemisch in einen auf -18° gekühlten Kolben übergeführt und anschliessend mit 5 ml Dimethylsulfid während 3 Std. bei 25° gerührt. Danach war mit Kaliumjodid-Stärke-Papier kein Peroxid mehr nachzuweisen. Nach Entfernung des Lösungsmittels i.V. wurde eine gelbe Flüssigkeit erhalten, die neben 7 noch Dimethylsulfoxid enthielt: 1,9 g (ca. 100%; 7:DMSO = 1:2). Für die nächste Stufe wurde dieses Gemisch direkt eingesetzt. Für Analysen und Spektren wurde **7** an Kieselgel (Hexan/Äthylacetat 3:1) chromatographiert und im Kugelrohr bei $140^\circ/0,001$ Torr destilliert. - IR. ($CHCl_3$): 3520, 3020, 2940, 1725, 1715, 1450, 1375, 1355, 1285, 1255, 1210, 1170, 1110, 1065, 905. - UV/VIS. (Äthanol): 272 ($\epsilon = 795$), 422 ($\epsilon = 25$). - 1H -NMR. ($CDCl_3$, 60 MHz): 1,39-2,03 (*m*, 8 H); 1,59 (*s*, 3 H); 2,36 (*s*, 6 H); 2,83 (*t*, $J = 7$, 4 H); 3,81 (*s*, 2 H); 4,24 (*t*, $J = 5$, 4 H). - MS. (70 eV, T_d , 100°) 43 (100), 55 (27), 69 (53), 101 (13), 126 (6), 127 (97), 128 (16), 147 (7), 149 (6), 151 (5), 152 (5), 319/321 (3/3), 402/404 (1), 419/421 (3), 444/446 (1), 462/464 (< 1).

$C_{19}H_{27}O_8Br$ (463,3) Ber. C 49,26 H 5,87% Gef. C 49,32 H 5,89%

Brommethyl-methylmalonsäure-bis(1-[2H_2]-5,6-dioxoheptyl)ester (7a). Ausgehend von 1,209 g (3 mmol) **6a** analog zu **7** hergestellt. Rohprodukt: 1,95 g. Zur Spektrenaufnahme wurde eine Probe durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt. - 1H -NMR. ($CDCl_3$, 60 MHz): τ bei 4,24 ppm fehlt.

Brommethyl-methylmalonsäure-bis(5,6-dihydroxyiminoheptyl)ester (8). 1,9 g Rohgemisch aus 7 (ca. 3 mmol) und Dimethylsulfoxid (1:2) wurden in 30 ml Methanol und 10 ml Wasser gelöst und mit 830 mg (12 mmol) Hydroxylamin-hydrochlorid 60 Std. bei 25° gerührt. Nach Einengung der Lösung i.R.V. wurde das ausgefallene Produkt abgenutscht und mit 5 ml eiskaltem Wasser nachgewaschen. Das über P_2O_5 i.V. getrocknete Rohprodukt wurde an der 60fachen Menge Kieselgel (Chloroform/Äthanol 9:1, mit NH_3 -Gas gesättigt) chromatographiert und anschliessend aus Chloroform umkristallisiert: 1,22 g (78%) Smp. 133° . - IR. (KBr): 3220, 3080, 2930, 1725, 1620, 1450, 1425, 1375, 1285, 1255, 1225, 1165, 1105, 1065, 1005, 975, 905, 735, 700. - 1H -NMR. (CD_3OD , 60 MHz): 1,17-1,86 (*m*, 8 H); 1,48 (*s*, 3 H); 1,98 (*s*, 6 H); 2,64 (*t*, $J = 6$, 4 H); 3,78 (*s*, 2 H); 4,14 (*t*, $J = 5$, 4 H). - MS. (70 eV, T_d , 185°) 41 (100), 42 (66), 43 (60), 44 (19), 45 (5), 53 (15), 54 (24), 55 (80), 56 (12), 57 (18), 58 (68), 59 (9), 67 (12), 68 (14), 69 (75), 70 (11), 71 (10), 121 (9), 122 (9), 129 (11), 124 (9), 125 (9), 126 (18), 127 (9), 128 (5), 138 (6), 139 (86), 140 (16), 141 (24), 142 (40), 143 (4), 156 (6), 157 (27), 158 (65), 159 (7), 218/220 (3/3), 367/369 (2/2), 430/432 (1/1), 505 (5), 507 (7), 509 (3), 522/524 (8,5/9,5).

$C_{19}H_{31}BrN_4O_8$ (523,4) Ber. C 43,60 H 5,97 N 10,71% Gef. C 43,72 H 5,90 N 10,63%

Brommethyl-methylmalonsäure-bis(1-[2H_2]-5,6-bis(hydroxyimino)heptyl)ester (8a). Ausgehend von 1,9 g rohem **7a** analog hergestellt wie der nicht-deuterierte Ester **8**. Ausbeute 0,946 g (60%) chromatographiertes und umkristallisiertes **8a** (Smp. 133°).

$\{[2-(1',7'-Dioxo-8'-hydroxyimino-2'-oxanonyl-7'-oximato)-2-(1'',7''-dioxo-7''-hydroxyimino-2''-oxanonyl-8''-oximato)]-propyl\}$ -pyridinio-kobalt(III) (**10**). In 50 ml abs. Äthanol (Roth, p.a., 99,85%, i.HV. entgast und mit Argon gesättigt) wurden unter Argon 146 mg (0,25 mmol) Ligand **8** und 50 ml abs. Äthanol (behandelt wie oben), 2,5 ml 0,1M äthanolische Lösung von Hexaäquokobalt(II)-chlorid (Fluka) gelöst. Beide Lösungen wurden innerhalb 30 Min. in 80 ml auf 40° erwärmten abs. Äthanol (behandelt wie oben) getropft, anschliessend noch weitere 5 Min. gerührt und dann die grüne Lösung auf 20° gekühlt. Nach Zugabe von 1,1 ml 0,5M äthanolischer Pyridinlösung (0,55 mmol) wurde 10 Min. weitergerührt. Nach Abkühlung auf 0° wurden nacheinander 7,5 ml 0,1M äthanolische KOH und 13 mg $NaBH_4$ (umkristallisiert aus Diglym [65]) zum Gemisch gegeben und 10 Min. unter Argon und weitere 20 Min. bei 30° unter Wasserstoff gerührt, wobei sich die anfangs dunkle Lösung orange färbte. Nach Entfernung des Lösungsmittels i.R.V. (Badtemperatur 30°), wurde

der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, die Lösung von Unlöslichem unter Argon abfiltriert, i.V. eingengt und das Produkt auf zwei Dünnschichtplatten (20×20 cm, 0,5 mm Schichtdicke, Kieselgel, Äthylacetat/Pyridin 99:1) aufgetrennt. Alle wandernden Produkte wurden eluiert und durch weitere Dünnschichtchromatographie getrennt (zwei Kieselgelplatten 20×20 cm, Schichtdicke 0,5 mm, Hexan/2-Propanol/Methanol 5:2:1 mit 1% Pyridin). Die langsamer wandernde Fraktion (Rf 0,10, 26 mg) wurde auf einer Kieselgel-Fertigplatte (*Macherey-Nagel*, Chloroform/2-Propanol/Pyridin 94:5:1) chromatographiert und bestand aus drei orangefarbenen Komponenten mit den Rf-Werten 0,44, 0,35 und 0,27. Ein qualitatives UV./VIS.-Spektrum des Gemisches zeigte ein Maximum bei 462 ($\epsilon \approx 1000$). Diese Produkte wurden nicht weiter untersucht. Die schneller wandernde Fraktion Rf 0,30, 11 mg) bestand im wesentlichen aus reinem Cobaloxim **10** und wurde auf einer Kieselgel-Fertigplatte (*Macherey-Nagel*, Chloroform/2-Propanol/Pyridin 94:5:1) erneut chromatographiert. Das orangefarbene Produkt (Rf 0,44) wurde aus Aceton/Wasser mit 1% Pyridin durch langsames Verdunstenlassen des Acetons kristallisiert. Insbesondere ergab diese Methode Einkristalle: 10 mg (7%, bezogen auf **8**). - UV./VIS. (Äthanol): 451 ($\epsilon = 1670$). - IR. (CHCl₃): 3415, 2935, 1870, 1763, 1724, 1718, 1608, 1550, 1497, 1451, 1323, 1232, 1189, 1150, 1119, 1072, 1046, 910, 895, 763, 739, 638. - ¹H-NMR. (CDCl₃, 270 MHz): 1,42 (s, 3 H); 1,61 (m, 4 H); 1,83 (m, 4 H); 2,00 (s, 2 H); 2,10 (m, $J_1 = 13$, $J_2 = 11$, 2 H); 2,17 (s, 6 H); 3,09 (m, $J_1 = 13$, $J_2 = 11$, 2 H); 3,92 (*Sextett*, $J_1 = 14$, $J_2 = 4,5$, 2 H); 4,49 (*Sextett*, $J_1 = 14$, $J_2 = 7$, 2 H); 7,25 (t, $J = 7,5$, 2 H); 7,66 (t, $J = 7,5$, 1 H); 8,50 (d, $J = 5$, 2 H); 18,2 (br., 2 H). - ¹³C-NMR. (CD₂Cl₂, 67,88 MHz): 13,1 (*qa*, $J = 12$); 24,1 (br.); 24,9 (*qa*, $J = 12$); 27,5 (t, $J = 8$); 28,0 (br.); 31,3 (*qa*, $J = 7$); 56,0 (s); 65,2 (t, $J = 25$); 124,5 (d, $J = 50$); 136,7 (d, $J = 52$); 148,7 (d, $J = 62$); 149,3 (s); 153,9 (s); 170,1 (s).

{[2-(3'-[²H₂]-1', 7'-Dioxo-8'-hydroxyimino-2'-oxanonyl-7'-oximato)-2-(3''-[²H₂]-1'', 7''-dioxo-7''-hydroxyimino-2''-oxanonyl-8''-oximato)-propyl]-pyridinio-kobalt(III) (**10b**). Ausgehend von 410 mg **8a** wurden analog der nicht-deuterierten Verbindung **10** in drei Ansätzen 22 mg kristallines **10b** erhalten. - ¹H-NMR. (CDCl₃, 360 MHz): *Sextette* bei 3,92 und 4,49 ppm fehlen (*Fig. 7*).

{[2-(1', 7'-Dioxo-8'-hydroxyimino-2'-oxanonyl-7'-oximato)-2-(1'', 7''-dioxo-7''-hydroxyimino-2''-oxanonyl-8''-oximato)-propyl]-[²H₃]-methoxido-kobalt(III) (**10a**). In 0,3 ml entgastem und mit sauerstofffreiem N₂ gesättigtem Methanol wurden unter Luftausschluss 10 mg **10** gelöst. Unter Kühlung auf 15° wurde die Lösung 1 Std. aus 7 cm Entfernung mit einer Quecksilberhochdrucklampe (*Philips* HPK 125) bestrahlt. Dünnschichtchromatographische Auftrennung (Kieselgelplatte, Chloroform/2-Propanol 95:5) gab neben geringen Mengen braunem Nebenprodukt nur **10a**. Mit Pyridinzusatz (1%) im Laufmittel wurde **10a** in **10** zurückverwandelt. Aus einer konzentrierten Lösung in Tetradeuteriomethanol erhielt man Einkristalle: 9 mg (90%). - UV./VIS. (Äthanol): 456 ($\epsilon = 1480$). - ¹H-NMR. (CD₃OD, 90 MHz): 1,51 (s, 3 H); 1,74 (m, 2 H); 2,04 (m, 2 H); 2,11 (s, 2 H); 2,48 (s, 6 H); 2,48 (*qa*, $J_1 = 13$, $J_2 = 10$, 2 H); 3,38 (*qa*, $J_1 = 13$, $J_2 = 10$, 2 H); 3,99 (*Sextett*, $J = 4,5$, 2 H); 4,72 (*Sextett*, $J = 7$, 2 H).

C₂₀H₃₁N₄O₅Co folgt aus der Röntgenstrukturanalyse.

Bestrahlung von 10 in Methanol. In 5 ml i.HV. entgastem und mit sauerstofffreiem Stickstoff gesättigtem Methanol (*Merck, p.a.*) wurden 16 mg (0,0278 mmol) **10** gelöst und unter N₂ im Wasserbad auf 15° gekühlt. Man bestrahlte aus 5 cm Entfernung mit einer Quecksilberhochdrucklampe (*Philips* HPK 125 W) während 12 Std. Eine dünnschichtchromatographische Analyse zeigte kein **10** oder **10a** mehr. Die Lösung wurde i.V. eingedampft, der Rückstand 48 Std. mit 5 ml 0,1M äthanolischer KOH unter Rückfluss erhitzt und die Lösung i.RV. eingedampft. Der feste Rückstand wurde in 5 ml Wasser gelöst und die Lösung mit 2 ml 1N HCl angesäuert. Kontinuierliche Extraktion mit Äther (48 Std.) gab eine dünnschichtchromatographisch (*Merck*-Kieselgel-60-Fertigplatten, Diisopropyläther/Ameisensäure/Wasser 90:7:3, Entwicklung mit Bromkresolgrün) einheitliche Säure, welche präparativ chromatographiert wurde (Kieselgel-Platte, Chloroform/Eisessig 5:1): 3 mg (82%), Smp. 105-108°, Rf 0,56 (Diisopropyläther/Ameisensäure/Wasser 90:7:3), Rf 0,47 (Chloroform/Eisessig 5:1). - IR. (KBr) und ¹H-NMR. (D₂O, 270 MHz) identisch mit derjenigen von reiner (\pm)-Methylbernsteinsäure (*Fluka, puriss.*).

Bestrahlung von 10 in Hexadeuterioäthanol. Eine Lösung von 12,8 mg (0,022 mmol) **10** in 3 ml [²H₆]-Äthanol (*Roth*, 98%) wurde i.HV. mehrmals entgast und mit sauerstofffreiem Stickstoff gespült. Die Bestrahlung erfolgte unter N₂ mit einer Quecksilberhochdrucklampe (*Philips* HPK 125 W) aus 4 cm Entfernung bei 15°. Nach 9 Std. zeigte die dünnschichtchromatographische Analyse kein **10** mehr. Die Hydrolyse und Aufarbeitung erfolgte wie bei der Bestrahlung von **10** in Methanol (siehe oben). Ausbeute: 2,7 mg (93%), Smp. 106-108°. Rf-Werte, IR.- und ¹H-NMR.-Spektren identisch mit den-

jenigen authentischer (\pm)-Methylbernsteinsäure (*Fluka*). Insbesondere war kein Deuterium-Einbau durch das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zu entdecken.

Bestrahlung von 10 in Hexadeuterioäthanol mit Natriumbordeuterid-Zusatz. Analog zum zuletzt beschriebenen Versuch wurden 7,14 mg (0,0123 mmol) **10** in 3 ml $[\text{D}_6]\text{-Äthanol}$ unter Zusatz von 0,52 mg (0,0123 mmol) Natriumbordeuterid (*Fluka*) bestrahlt. Nach 12 Std. zeigte eine dünnschicht-chromatographische Analyse kein **10** mehr. Darauf wurde die Lösung mit 1 ml Deuteriumoxid und 70 mg KOH versetzt und 24 Std. unter Rückfluss erhitzt. Aufarbeitung wie im vorangehenden Versuch. Ausbeute: 1,6 mg (97%), Smp. 105-108°. Rf-Werte, IR.- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren identisch mit denjenigen von authentischer (\pm)-Methylbernsteinsäure (*Fluka, puriss.*). Anhand des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums konnte man kein Deuterium im Produkt feststellen.

Bestrahlung von 10b in Methanol. Eine Lösung von 7,85 mg (0,0135 mmol) **10b** in 5 ml Methanol (*Merck, p.a.*) wurde i.HV. entgast und mit N_2 gespült. Die Bestrahlung erfolgte mit einer Quecksilberhochdrucklampe (*Philips HPK 125 W*) aus 6 cm Entfernung bei 15°. Nach 16 Std. war dünnschicht-

Tabelle 1. Lage- und Temperaturparameter der Nicht-Wasserstoffatome. Die Atomparameter sind mit 10^4 , die Temperaturparameter mit 10^3 multipliziert. Die Zahlen in Klammern geben die Standardabweichungen an und beziehen sich auf die letzte angegebene Stelle. Die Temperaturfaktoren haben die Form $T = \exp\{-2\pi^2(h^2a^2U_{11} + \dots + 2klb c U_{23})\}$

| | x | y | z | U_{11} | U_{22} | U_{33} | U_{12} | U_{13} | U_{23} |
|--------|------------|------------|------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Co | 1597,8 (5) | 3333,9 (3) | 2148,8 (6) | 31,5 (2) | 30,6 (2) | 32,6 (3) | 2,2 (2) | 14,8 (2) | 10,8 (2) |
| O (1) | 1523 (2) | 4513 (2) | - 217 (3) | 51 (2) | 43 (1) | 59 (2) | 8 (1) | 31 (1) | 28 (1) |
| O (2) | 285 (3) | 1486 (2) | 1377 (3) | 71 (2) | 49 (2) | 47 (2) | - 23 (1) | 26 (1) | 9 (1) |
| O (3) | 1585 (2) | 2210 (2) | 4512 (3) | 49 (1) | 42 (1) | 40 (1) | - 2 (1) | 22 (1) | 16 (1) |
| O (4) | 2819 (2) | 5242 (2) | 2922 (3) | 58 (2) | 36 (1) | 70 (2) | - 3 (1) | 36 (1) | 14 (1) |
| N (1) | 1072 (3) | 3688 (2) | - 45 (3) | 36 (2) | 42 (2) | 41 (2) | 8 (1) | 21 (1) | 20 (1) |
| N (2) | 520 (3) | 2235 (2) | 744 (3) | 38 (2) | 38 (2) | 38 (2) | - 3 (1) | 18 (1) | 10 (1) |
| N (3) | 2041 (3) | 3012 (2) | 4338 (3) | 30 (2) | 38 (2) | 33 (2) | 3 (1) | 15 (1) | 11 (1) |
| N (4) | 2613 (3) | 4473 (2) | 3553 (4) | 39 (2) | 29 (2) | 51 (2) | 2 (1) | 25 (2) | 10 (1) |
| C (1) | - 346 (4) | 3288 (3) | - 3198 (4) | 66 (3) | 68 (3) | 36 (2) | 21 (2) | 24 (2) | 20 (2) |
| C (2) | 210 (3) | 3105 (3) | - 1379 (4) | 35 (2) | 53 (2) | 34 (2) | 12 (2) | 17 (2) | 16 (2) |
| C (3) | - 154 (3) | 2248 (3) | - 910 (4) | 36 (2) | 53 (2) | 36 (2) | 1 (2) | 16 (2) | 6 (2) |
| C (4) | - 1210 (4) | 1497 (3) | - 2184 (5) | 50 (2) | 75 (3) | 42 (2) | - 18 (2) | 20 (2) | - 2 (2) |
| C (5) | - 837 (4) | 836 (3) | - 3439 (5) | 60 (3) | 69 (3) | 49 (2) | - 22 (2) | 26 (2) | - 6 (2) |
| C (6) | 499 (5) | 257 (3) | - 2640 (5) | 94 (3) | 44 (2) | 46 (2) | - 15 (2) | 39 (2) | - 3 (2) |
| C (7) | 1801 (4) | 750 (3) | - 2287 (4) | 69 (3) | 51 (2) | 37 (2) | - 2 (2) | 27 (2) | 1 (2) |
| O (8) | 2413 (2) | 1413 (2) | - 638 (3) | 52 (2) | 42 (1) | 33 (1) | 4 (1) | 18 (1) | 4 (1) |
| C (9) | 3254 (4) | 977 (3) | 727 (4) | 66 (3) | 44 (2) | 39 (2) | 15 (2) | 22 (2) | 10 (2) |
| O (9) | 3525 (4) | 122 (2) | 623 (4) | 153 (3) | 44 (2) | 51 (2) | 36 (2) | 22 (2) | 7 (1) |
| C (10) | 3931 (3) | 1692 (2) | 2411 (4) | 43 (2) | 37 (2) | 31 (2) | 11 (2) | 17 (2) | 10 (2) |
| C (11) | 3884 (3) | 1249 (2) | 3837 (4) | 44 (2) | 35 (2) | 44 (2) | 13 (2) | 21 (2) | 12 (2) |
| O (11) | 3278 (3) | 529 (2) | 3642 (3) | 79 (2) | 43 (2) | 74 (2) | - 6 (1) | 42 (2) | 11 (1) |
| O (12) | 4654 (2) | 1790 (2) | 5371 (3) | 53 (2) | 47 (1) | 33 (1) | 7 (1) | 21 (1) | 13 (1) |
| C (13) | 4618 (4) | 1459 (3) | 6809 (5) | 80 (3) | 60 (3) | 46 (2) | 25 (2) | 39 (2) | 30 (2) |
| C (14) | 5420 (4) | 2178 (3) | 8420 (5) | 72 (3) | 95 (4) | 44 (3) | 32 (3) | 31 (2) | 25 (2) |
| C (15) | 4994 (4) | 3253 (3) | 8329 (5) | 52 (3) | 83 (3) | 41 (2) | 13 (2) | 11 (2) | 0 (2) |
| C (16) | 3426 (4) | 3481 (3) | 7523 (4) | 49 (2) | 58 (2) | 38 (2) | 7 (2) | 21 (2) | 4 (2) |
| C (17) | 2816 (3) | 3640 (2) | 5683 (4) | 33 (2) | 47 (2) | 34 (2) | 6 (2) | 17 (2) | 5 (2) |
| C (18) | 3124 (3) | 4511 (2) | 5193 (4) | 31 (2) | 41 (2) | 45 (2) | 0 (2) | 20 (2) | - 1 (2) |
| C (19) | 3938 (4) | 5369 (3) | 6456 (5) | 53 (3) | 54 (3) | 70 (3) | - 12 (2) | 30 (2) | - 18 (2) |
| C (20) | 3419 (3) | 2770 (2) | 2350 (4) | 34 (2) | 31 (2) | 38 (2) | 5 (1) | 18 (2) | 11 (2) |
| C (21) | 5469 (4) | 1706 (3) | 2871 (5) | 47 (2) | 66 (3) | 49 (2) | 22 (2) | 25 (2) | 22 (2) |
| O (30) | - 171 (2) | 4062 (2) | 2025 (3) | 44 (1) | 53 (2) | 70 (2) | 18 (1) | 36 (1) | 33 (1) |
| C (31) | - 1108 (5) | 3766 (4) | 2412 (8) | 89 (4) | 125 (5) | 188 (6) | 56 (3) | 105 (4) | 108 (5) |

chromatographisch kein **10b** mehr zu erkennen. Hydrolyse und Aufarbeitung wurden wie in den vorangehenden Versuchen durchgeführt: 1,6 mg (90%), Smp. 105–108°. Rf-Werte, IR- und ¹H-NMR-Spektren identisch mit denjenigen von authentischer (±)-Methylbernsteinsäure. Anhand des ¹H-NMR-Spektrums konnte man kein Deuterium im Produkt feststellen.

Röntgenstrukturanalyse. - Der einzige Kristall, der für Einkristalluntersuchungen gross genug war, hatte Abmessungen von ca. 0,20 × 0,10 × 0,04 mm³. Die Raumgruppe und vorläufige Gitterkonstanten wurden mit Hilfe von *Weissenberg*- und Präzessionsaufnahmen bestimmt. Genaue Gitterkonstanten wurden mit einem automatischen Vierkreisdiffraktometer (*Picker*, FACSI) vermessen (MoK_α-Strahlung, Graphitmonochromator, λ = 0,7093 Å). Die Verfeinerung der Gitterkonstanten basiert auf 16 Reflexen im Bereich 20° ≤ 2θ ≤ 30°. Für die Messung der Intensitätsdaten mit dem Diffraktometer wurden folgende Bedingungen gewählt: θ/2θ Scanmethode; Scangeschwindigkeit - 1°/Minute; Scanweite - 1,15° plus Dispersionskorrektur; stationärer Untergrund 40 sec. auf beiden Seiten des Reflexes; 3 Standardreflexe nach jeweils 47 Intensitätsmessungen; alle Reflexe im Bereich 4° ≤ 2θ ≤ 45°. Mittelung über symmetrisch äquivalente Reflexe führte zu einem Datensatz von 3076 symmetrisch unabhängigen Reflexen. Von diesen wurden 2269 Reflexe mit I ≥ 4σ(I) als «beobachtet» klassifiziert. *Lorentz*- und *Polarisations*korrekturen wurden für alle Reflexe durchgeführt; auf eine *Absorptions*korrektur konnte verzichtet werden. Tests zur Unterscheidung zwischen den Raumgruppen P1 und P1̄ wurden nicht durchgeführt; vielmehr wurde die erfolgreiche Strukturbestimmung in P1 als Kriterium gewertet. Kristalldaten: C₂₀H₃₁N₄O₉Co, triklin, Raumgruppe P1, a = 11,090(3) Å, b = 13,772(3) Å, c = 8,971(2) Å, α = 99,75(1)°, β = 119,49(1)°, γ = 84,83(1)°, V = 1176 Å³, M = 531,4, Z = 2, μ(MoK_α) = 8,3 cm⁻¹, D_{ber.} = 1,51 gcm⁻³.

Die angegebenen Gitterkonstanten, die bei der Untersuchung verwendet wurden, definieren keine reduzierte Zelle. Die reduzierte Zelle [66] erhält man durch die Transformation a' = c, b' = -b, c' = a + c; dies führt zu den Gitterkonstanten a' = 8,971 Å, b' = 13,772 Å, c' = 10,272 Å, α' = 87,10°, β' = 70,89°, γ' = 80,25°.

Die Stellung des Co-Atoms wurde aus einer dreidimensionalen *Patterson*-Synthese bestimmt. Anschliessend wurde die Stellung aller Nicht-Wasserstoffatome aus zwei aufeinanderfolgenden *Differenz-Fourier*-Synthesen bestimmt, wobei für die Berechnungen die jeweils bekannte Teilstruktur vorausgesetzt wurde. Die Verfeinerung der Struktur nach der Kleinste-Quadrate-Methode erfolgte unter Verwendung des Block-Diagonal-Verfahrens, und es wurden nur die beobachteten Reflexe berücksichtigt. Die Verfeinerung aller Parameter der Nicht-Wasserstoffatome konvergierte bei Verwendung von Einheitsgewichten bei einem R-Wert von 0,056. In drei weiteren *Differenz-Fourier*-Synthesen konnten alle Wasserstoffatome mit Ausnahme eines an der Methylgruppe des Methanols gefunden

Tabelle 2. Ortsparameter (× 10³) und isotrope Temperaturfaktoren (× 10³) der Wasserstoffatome. Die Temperaturfaktoren haben die Form T = exp{-8π²U (sinθ/λ)²}

| | x | y | z | U | | x | y | z | U |
|--------|----------|---------|----------|---------|--------|----------|---------|---------|---------|
| H (1) | 13 (4) | 291 (3) | -372 (5) | 45 (12) | H (17) | 536 (3) | 356 (2) | 774 (4) | 22 (9) |
| H (2) | -141 (4) | 302 (3) | -408 (5) | 44 (12) | H (18) | 325 (3) | 409 (2) | 823 (4) | 29 (10) |
| H (3) | -49 (4) | 389 (3) | -332 (5) | 62 (13) | H (19) | 295 (3) | 297 (2) | 760 (4) | 6 (8) |
| H (4) | -135 (3) | 107 (2) | -156 (4) | 13 (8) | H (20) | 347 (4) | 595 (3) | 618 (5) | 61 (14) |
| H (5) | -211 (4) | 189 (3) | -283 (5) | 41 (11) | H (21) | 402 (5) | 546 (3) | 755 (6) | 80 (16) |
| H (6) | -81 (3) | 125 (2) | -423 (4) | 23 (9) | H (22) | 483 (5) | 532 (3) | 665 (6) | 70 (15) |
| H (7) | -153 (4) | 39 (3) | -408 (4) | 35 (11) | H (23) | 344 (3) | 302 (2) | 139 (3) | 1 (7) |
| H (8) | 62 (3) | 5 (2) | -164 (4) | 18 (9) | H (24) | 405 (3) | 314 (2) | 346 (3) | 3 (7) |
| H (9) | 48 (4) | -34 (3) | -333 (4) | 34 (11) | H (25) | 558 (3) | 199 (2) | 203 (4) | 18 (9) |
| H (10) | 253 (3) | 23 (2) | -219 (4) | 25 (10) | H (26) | 585 (4) | 111 (3) | 304 (5) | 37 (11) |
| H (11) | 161 (3) | 117 (2) | -318 (4) | 25 (10) | H (27) | 602 (3) | 210 (2) | 392 (4) | 25 (10) |
| H (12) | 509 (4) | 81 (3) | 699 (5) | 39 (11) | H (28) | -42 (4) | 447 (3) | 158 (5) | 44 (11) |
| H (13) | 357 (4) | 144 (3) | 648 (4) | 33 (10) | H (29) | -98 (5) | 322 (3) | 277 (6) | 68 (15) |
| H (14) | 524 (4) | 197 (3) | 923 (5) | 54 (13) | H (30) | -164 (5) | 412 (3) | 250 (6) | 83 (16) |
| H (15) | 645 (4) | 213 (3) | 881 (5) | 41 (11) | H (32) | 237 (4) | 506 (3) | 163 (5) | 49 (12) |
| H (16) | 545 (4) | 358 (3) | 948 (5) | 50 (12) | H (33) | 70 (4) | 168 (3) | 252 (5) | 62 (14) |

werden. Die Parameter der Wasserstoffatome wurden ebenfalls verfeinert, wobei individuelle isotrope Temperaturfaktoren benutzt wurden. Der abschliessende R-Wert betrug 0,027.

Die Atomformfaktoren wurden [67] entnommen. Für das Co-Atom wurde eine Dispersionskorrektur durchgeführt [68]. Die Rechnungen erfolgten auf der Univac 1108 Rechenanlage des Rechenzentrums der Universität Karlsruhe mit dem Programm System XRAY 70 [69].

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. Dowd, M. Shapiro & K. Kang, *J. Amer. chem. Soc.* 97, 4754 (1975).
- [2] G. Bidlingmaier, H. Flohr, U. M. Kempe, T. Krebs & J. Rétey, *Angew. Chem.* 87, 877 (1975).
- [3] B. T. Golding, T. J. Kemp, E. Nocchi & W. P. Watson, *Angew. Chem.* 87, 841 (1975); B. T. Golding, C. S. Sell & P. J. Sellars, *J. chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 773.
- [4] A. J. Scott & K. Kang, *J. Amer. chem. Soc.* 99, 1997 (1977).
- [5] H. Eggerer, P. Overath, F. Lynen & E. R. Stadtman, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 2643 (1960).
- [6] R. W. Kellermeyer & H. G. Wood, *Biochemistry* 1, 1124 (1962); E. F. Phares, M. Long & S. F. Carson, *Biochem. biophys. Res. Commun.* 8, 142 (1962).
- [7] P. A. Frey & R. H. Abeles, *J. biol. Chemistry* 241, 1732 (1966).
- [8] J. Rétey & D. Arigoni, *Experientia* 22, 783 (1966); G. J. Cardinale & R. H. Abeles, *Biochim. biophys. Acta* 132, 517 (1967).
- [9] J. Rétey, A. Umani-Ronchi, J. Seibl & D. Arigoni, *Experientia* 22, 502 (1966).
- [10] R. C. Bray & T. C. Stadtman, *J. biol. Chemistry* 243, 381 (1968).
- [11] H. F. Kung, L. Tsai & T. C. Stadtman, *J. biol. Chemistry* 246, 6444 (1971).
- [12] M. Sprecher, R. L. Switzer & D. B. Sprinson, *J. biol. Chemistry* 241, 864 (1966).
- [13] M. Sprecher, M. J. Clark & D. B. Sprinson, *J. biol. Chemistry* 241, 872 (1966).
- [14] J. Rétey & B. Zagalak, *Angew. Chem.* 85, 721 (1973); J. Rétey, E. H. Smith, B. Zagalak, *Eur. J. Biochemistry* 83, 437 (1978).
- [15] J. Rétey, A. Umani-Ronchi & D. Arigoni, *Experientia* 22, 72 (1966).
- [16] B. Zagalak, P. A. Frey, G. L. Karabatsos & R. H. Abeles, *J. biol. Chemistry* 241, 3028 (1966).
- [17] J. Rétey, F. Kunz, T. C. Stadtman & D. Arigoni, *Experientia* 25, 801 (1969).
- [18] J. Rétey, C. J. Suckling, D. Arigoni & B. M. Babior, *J. biol. Chemistry* 249, 6359 (1974).
- [19] B. M. Babior, T. H. Moss, W. H. Orme-Johnson & H. Beinert, *J. biol. Chemistry* 249, 4537 (1974).
- [20] S. A. Cockle, H. A. O. Hill, R. J. P. Williams, S. P. Davies & M. A. Foster, *J. Amer. chem. Soc.* 94, 275 (1972).
- [21] E. Valinsky, R. H. Abeles & J. A. Fee, *J. Amer. chem. Soc.* 96, 4709 (1974).
- [22] B. M. Babior, *Biochim. biophys. Acta* 178, 2917 (1969); K. N. Joblin, A. W. Johnson, M. F. Lappert, M. R. Hollaway & H. A. White, *FEBS Letters* 53, 193 (1975).
- [23] J. D. Brodie, A. D. Woodams & B. M. Babior, *Federation Proc.* 31, 1578 (1972).
- [24] J. W. Wilt, in 'Free Radicals', Vol. 1 (J. K. Kochi, Ed.), Wiley-Interscience, New York, p. 33-501, 1973.
- [25] R. H. Abeles & D. Dolphin, *Accounts chem. Res.* 9, 114-120 (1976).
- [26] R. N. Katz, T. M. Vickrey & G. N. Schrauzer, *Angew. Chem.* 88, 584 (1976).
- [27] A. König & J. Rétey, unveröffentlicht.
- [28] H. Flohr, W. Pannhorst & J. Rétey, *Angew. Chem.* 88, 613 (1976).
- [29] A. Eschenmoser, *Quart. Rev.* 24, 366 (1970); *Naturwiss.* 61, 513 (1974).
- [30] R. B. Woodward, *Pure appl. Chemistry* 17, 519 (1968); *ibid* 25, 283 (1971); *ibid* 33, 145 (1973).
- [31] G. N. Schrauzer & J. Kohnle, *Chem. Ber.* 97, 3056 (1964).
- [32] J. Schreiber, D. Felix, A. Eschenmoser, M. Winter, F. Gautschi, K. H. Schulte-Elte, E. Sundt, G. Ohloff, J. Kalvoda, H. Kaufmann, P. Wieland & G. Anner, *Helv.* 50, 2101 (1967).
- [33] E. S. Ferdinandi & G. Just, *Canad. J. Chemistry* 49, 1070 (1971).
- [34] R. Criegee & M. Lederer, *Liebigs Ann. Chem.* 583, 29 (1953).
- [35] L. Ré, B. Maurer & G. Ohloff, *Helv.* 56, 1882 (1973).
- [36] H. Flohr, U. M. Kempe, W. Pannhorst & J. Rétey, *Angew. Chem.* 88, 443 (1976).
- [37] R. E. Keay & G. A. Hamilton, *J. Amer. chem. Soc.* 98, 6578 (1976).
- [38] G. N. Schrauzer, *Angew. Chem.* 88, 465 (1976).

- [39] *G. N. Schrauzer & E. Deutsch*, *J. Amer. chem. Soc.* **91**, 3341 (1969).
- [40] *F. R. Jensen, V. Madan, D. H. Buchanan*, *J. Amer. chem. Soc.* **92**, 1414 (1970).
- [41] *R. Breslow & P. L. Khanna*, *J. Amer. chem. Soc.* **98**, 1297 und 6765 (1976).
- [42] *J. Schöffler & J. Rétey*, unveröffentlicht.
- [43] *G. N. Schrauzer, J. W. Sibert & R. J. Windgassen*, *J. Amer. chem. Soc.* **90**, 6681 (1968).
- [44] *C. Y. Mok & J. F. Endicott*, *J. Amer. chem. Soc.* **99**, 1276 (1977).
- [45] *C. Fontaine, K. N. V. Duong, C. Merienne, A. Gaudemer & C. Gianotti*, *J. organomet. Chemistry* **38**, 167 (1972).
- [46] *J. F. Endicott & G. J. Ferraudi*, *J. Amer. chem. Soc.* **99**, 243 (1977).
- [47] *A. Rockenbauer, E. Budó-Záhonyi & L. I. Simándi*, *J. coord. Chemistry* **2**, 53 (1972).
- [48] *C. K. Johnson*, ORTEP, ORNL-3794, Oak Ridge National Laboratory 1965.
- [49] *W. Pannhorst*, *Acta crystallogr. B* **33**, 2384 (1977).
- [50] *P. G. Lenhert & D. Crowfoot-Hodgkin*, *Nature* **192**, 937 (1961); *P. G. Lenhert*, *Proc. Roy. Soc. A* **303**, 45 (1968).
- [51] *H. Flohr & J. Rétey*, unveröffentlicht.
- [52] *B. T. Golding & L. Radom*, *J. Amer. chem. Soc.* **98**, 6331 (1976).
- [53] *L. Salem, O. Eisenstein, N. T. Anh, H. B. Bürgi, A. Devaguet, G. Segal & A. Veillard*, *Nouveau J. Chim.* **1**, 335 (1977).
- [54] *L. H. Slaugh, R. D. Mullineaux & J. H. Raley*, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 3180 (1963).
- [55] *C. Walling & A. Cioffari*, *J. Amer. chem. Soc.* **94**, 6064 (1972).
- [56] *S. N. Lewis, J. J. Miller & S. Winstein*, *J. org. Chemistry* **37**, 1478 (1972).
- [57] *G. Bidlingmaier & J. Rétey*, unveröffentlicht.
- [58] *P. Dowd & M. Shapiro*, *J. Amer. chem. Soc.* **98**, 3724 (1976).
- [59] *E. J. Corey, N. J. Cooper & M. L. H. Green*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **74**, 811 (1977).
- [60] *M. Fountoulakis & J. Rétey*, unveröffentlicht.
- [61] *V. Rasetti, B. Kräutler, A. Pfaltz & A. Eschenmoser*, *Angew. Chem.* **89**, 475 (1977).
- [62] *G. Bidlingmaier & J. Rétey*, unveröffentlicht.
- [63] *M. S. Newman & J. H. Wotiz*, *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 1292 (1949).
- [64] *W. H. Putterbaugh, F. W. Swamer & C. R. Hauser*, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 3438 (1952).
- [65] *H. C. Brown, E. J. Mead & B. C. Subba Rao*, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 6209 (1955).
- [66] *M. J. Buerger*, *Z. Kristallogr.* **109**, 42 (1957).
- [67] *International Tables for X-ray Crystallography*, Vol. IV, Birmingham: Kynoch Press 1974.
- [68] *D. T. Cromer & D. Liberman*, *J. chem. Physics* **53**, 1891 (1970).
- [69] *J. M. Stewart, F. A. Kundell & J. C. Baldwin*, X-RAY SYSTEM, Computer Science Center, Univ. of Maryland 1970.