

- [17] *E. W. Thulstrup, J. W. Downing & J. Michl*, Chem. Physics 23, 307 (1977).
 [18] *J. Del Bene & H. H. Jaffé*, J. chem. Physics 48, 1807 (1968); *J. Del Bene, H. H. Jaffé, R. L. Ellis & G. Kuehnlenz*, QCPE 9, 174, 1970.
 [19] *K. Krogh-Jespersen & M. Ratner*, J. chem. Physics. 65, 1305 (1976); Theoret. chim. Acta (Berl.) 47, 283 (1978).
 [20] *J. Kolc, J. W. Downing, A. P. Manzara & J. Michl*, J. Amer. chem. Soc. 98, 930 (1976).
 [21] *E. W. Thulstrup, J. Michl & C. Jutz*, J. chem. Soc. Faraday II 71, 1618 (1975).
 [22] *V. Kratochvíl, J. Kolc & J. Michl*, J. mol. Spectrosc. 57, 436 (1975).
 [23] *H. J. Lindner*, Tetrahedron 30, 1127 (1974).
 [24] *A. C. Hazell, F. K. Larsen & M. S. Lehmann*, Acta crystallogr. B 28, 2977 (1972).
 [25] *T. Koopmans*, Physica 1, 104 (1934).
 [26] *A. W. Hanson*, Acta crystallogr. 18, 599 (1965).
 [27] *A. Gavezzotti, A. Mugnole, M. Raimondi & M. Simonetta*, J. chem. Soc. Perkin II, 1972, 425.
 [28] *C. M. Gramaccioli, A. Mugnoli, T. Pilati, M. Raimondi & M. Simonetta*, Acta crystallogr. B 28, 2365 (1972).
 [29] *A. Mugnoli & M. Simonetta*, Acta crystallogr. B 30, 2896 (1974).
 [30] *R. Bianchi, G. Casalone & M. Simonetta*, Acta crystallogr. B 31, 1207 (1975).
 [31] *P. Bischof & R. Gleiter*, in 'Topics in Nonbenzenoid Aromatic Chemistry', Vol. II, T. Nozoe et al., ed., Hirokawa Publishing Company, Tokyo 1977.
 [32] *W. L. Jorgensen & L. Salem*, 'The Organic Chemist's Book of Orbitals', Academic Press, New York 1973.
 [33] *J. Leclercq & J. M. Leclercq*, Chem. Physics Letters 57, 54 (1978), and Ref. therein.
 [34] *H. L.-B. Fang, R. J. Trash & G. E. Leroi*, Chem. Physics Letters 57, 59 (1978), and Ref. therein.
 [35] See e.g., *E. Heilbronner & H. Bock*, «Das HMO-Modell und seine Anwendung», Verlag Chemie, Weinheim Bergstr. 1968.
 [36] For an introduction to the MCD. Spectroscopy of hydrocarbon π systems, see *J. Michl*, Int. J. Quant. Chemistry (S) 10, 107 (1976).
 [37] *J. Michl*, Chem. Physics Letters 43, 457 (1976).

285. Stereochemie der Bildung und Spaltung der (Co-C)-Bindung an einem Vitamin-B₁₂-Modell

3. (vorläufige) Mitteilung¹⁾

von **Lorenz Walder, Gerhard Rytz, Kurt Meier und Rolf Scheffold**

Institut für organische Chemie der Universität Bern, Freiestrasse 3, CH-3012 Bern

(8.XI.78)

Stereochemical Course of the Formation and Cleavage of the Co-C Bond in a Vitamin B₁₂ Model

Summary

The electrocyclic synthesis and properties of a chiral cobalt alkyl complex **4** are described. The reductive cleavage of the Co-C bond occurs with retention of configuration at the C-atom.

¹⁾ 2.Mitt.: «Über Synthese und Reaktionen von Metallkomplexen mit porphinoidelem Ligandensystem», s. [1].

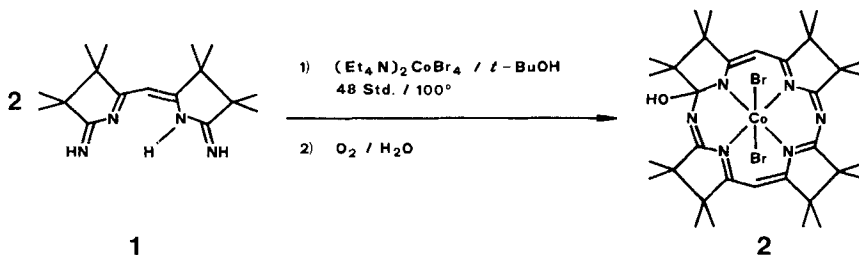
Der Spaltung der (Co-C)-Bindung kommt in den von Kobalt-Corrinen abhängigen Enzymreaktionen eine zentrale Rolle zu [2] [3]. Im Sinne einer mechanistischen Klassierung steht die thermisch (oder photochemisch) induzierte homolytische Spaltung zu Co(II) und Kohlenstoff-Radikalen im Vordergrund der Diskussion [4] [5]; daneben wird aber auch eine heterolytische Spaltung zu Co(I) und Carbokation [3] [6] wie auch zu Co(III) und Carbanion [7] in Betracht gezogen. Kürzlich veröffentlichten *Fischli et al.* zwei Arbeiten über die Anwendung von Cob(I)alamin als Katalysator der *in-vitro*-Reduktion von Nitrilen [8] [9] und eine dritte ist im Druck, die sich mit der enantioselektiven Reduktion von α,β -ungesättigten Estern mit Zink/Essigsäure befasst²⁾. Aus der letztgenannten Mitteilung geht hervor, dass sowohl die Addition von Co des Cob(I)alamins an das *Michael*-system, wie auch die reduktive Spaltung der (Co-C)-Bindung des Addukts enantioselektiv verlaufen. Ob die reduktive Protolyse unter Inversion oder Retention der Konfiguration am C-Atom erfolgt, bleibt jedoch eine offene Frage.

Wir berichten nun über Studien zur Stereochemie der elektrochemischen Bildung und Spaltung der (Co-C)-Bindung eines chiralen, isolierbaren Kobalt-Alkylkomplexes.

Als Ausgangsmaterial verwendeten wir racemisches Dibromo[1-hydroxy-8-HDP]kobalt (**2**)³⁾, welches analog den entsprechenden Nickel-Komplexen [1] aus dem bicyclischen Liganden **1** [11] und Bis(tetra-äthylammonium)kobalttetrabromid in 94% Ausbeute zugänglich ist [12] (vgl. *Schema 1*).

Der diamagnetische Komplex **2**, in welchem dem Zentralatom formal die Oxydationsstufe III zukommt, lässt sich elektrochemisch reduzieren. Im cyclischen Voltammogramm am Quecksilbertropfen in Dimethylformamid und in Anwesenheit von Tetraäthylammonium-perchlorat werden zwei Wellen bei $-0,64$ und $-1,08$ V⁴⁾ beobachtet, welche dem jeweils einelektronischen Übergang zu Komplexen mit Kobalt von formaler Oxydationsstufe II bzw. I entsprechen. Während der paramagnetische olivegrüne Kobaltkomplex von Oxydationsstufe II gegenüber Alkylhalogeniden inert ist, reagiert erwartungsgemäss [2] der

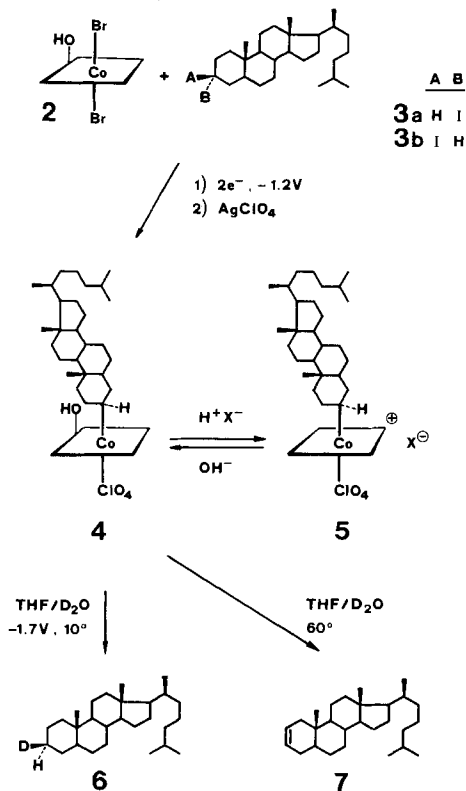
Schema 1



- 2) Wir danken den Autoren, dass sie uns den Text dieser dritten Mitteilung [10] vor ihrem Erscheinen zur Verfügung gestellt haben.
- 3) Zur Nomenklatur dieser Metallkomplexe vgl. Anhang in [11]. Der vollständige Name von **2** lautet Dibromo[1-hydroxy-2,2,3,3,7,7,8,8,12,12,13,13,17,17,18,18-hexadecamethyl-10,20-diazaoctahydro-porphinato]kobalt.
- 4) Alle Potentiale sind gegen die Referenzelektrode Ag/0,01N Ag⁺ gemessen.

diamagnetische, blaugrüne Kobaltkomplex von Oxydationsstufe I mit Alkylhalogeniden und anderen Elektrophilen sehr rasch unter Bildung der entsprechenden Kobalt-Alkylderivate. Da Alkylhalogenide bis zu Potentialen von *ca.* -2,3 V nicht elektroaktiv sind, können Kobalt-Alkylkomplexe durch potentiostatische Elektrolyse von **2** in Gegenwart des gewünschten Alkylhalogenids bei -1,2 V leicht hergestellt werden. Die elektrochemische Reduktion von racemischem **2** in Gegenwart eines Äquivalents 3*a*-Jodcholestan (**3a**) [13] bei -1,2 V (Tetrahydrofuran/Methanol 2:1, Leitsalz: Lithiumperchlorat, Kathode: flüss. Quecksilber, 10°) ergab einen roten Metallkomplex, welcher nach Austausch des an das Kobalt-Atom gebundenen Halogenids gegen Perchlorat und nach Kristallisation aus Methylencchlorid/Hexan in 72% Ausbeute eine einheitliche Verbindung, C₆₁H₉₈ClCoN₆O₅, der Konstitution **4** lieferte (vgl. *Schema 2*). Ein Parallelversuch, in welchem unter sonst gleichen Bedingungen an Stelle des 3*a*-Isomeren **3a** das 3*β*-Jodcholestan (**3b**) [14] eingesetzt wurde, ergab nach Kristallisation in 56% Ausbeute eine Verbindung, deren optische Drehung, IR-, ¹H-NMR-, und ¹³C-NMR.-Spektren mit denen von **4** übereinstimmen. Es muss die Tatsache zur Kenntnis genommen werden, dass die Hauptprodukte beider Reaktionen identisch sind, dass also die Substitution von Jod

Schema 2



durch das Nucleophil Co(I) im ersten Fall unter Inversion, im zweiten Fall unter Retention der Konfiguration am C(3) des Steroidgerüsts abgelaufen sein muss. Aus der Arbeit von *Jensen et al.* [15] geht aber hervor, dass konformativ flexible Bromcyclohexanderivate mit Cobaloxim(I) [16] in Methanol unter Inversion der Konfiguration am C-Atom reagieren, und dass der an den Cyclohexanring gebundene Kobalt-Substituent äquatoriale Lage einnimmt. Eine Interpretation unseres divergierenden Befunds geht davon aus, dass im Falle des räumlich erschwerten Angriffs des Co(I)-Komplexes auf starre sekundäre Jodide radikalische, konfigurativ labile Zwischenstufen durchlaufen werden und in beiden Reaktionen das thermodynamisch stabilere Isomere bevorzugt entsteht. Aufgrund dieser Überlegung sowie der Konformationsanalyse von Co-Cyclohexanderivaten durch *Jensen et al.* [15] ordnen wir, vorerst ohne direkten Beweis, der Verbindung **4** die 3β -Konfiguration am C(3) des Steroidgerüsts zu (vgl. *Schema 2*). Die Hydroxylgruppe an C(1) des makrocyclischen Liganden von **4** kann wegen des Gleichgewichtes $4 \rightleftharpoons 5$ leicht aus- und wieder eingebaut werden. Dieser reversible Vorgang erklärt die mehr als 50% betragende Ausbeute an einheitlichem **4** aus racemischem **2**. Im Formelbild von **4** ist die relative Konfiguration von OH und Steroidrest bezüglich der Ebene des Liganden versuchsweise mit *cis* angegeben; diese Zuordnung basiert auf Befunden, wonach ähnliche Zwischenprodukte mit Nickel als Zentralatom *cis*-Konfiguration aufweisen [17].

Der Kobalt-Alkylkomplex **4** ist thermisch erstaunlich stabil. Eine Lösung von **4** in Tetrahydrofuran/D₂O 20:1 bei 10° zeigte selbst nach Stunden keine wesentliche Veränderung; bei 60° trat innert 15 Stunden thermische Spaltung zu 2-Cholesten (**7**) ein, welches in 97% Ausbeute isoliert wurde. Daneben bildete sich ein Kobalt-Komplex, welcher durch Luftoxydation und Austausch der axial an Co gebundenen Liganden praktisch quantitativ wieder in **2** übergeführt wurde.

Auch der Kobalt-Alkylkomplex **4** lässt sich in zwei Stufen, allerdings bei negativeren Potentialen als **2**, elektrochemisch reduzieren. Das cyclische Voltammogramm von **4** in Dimethylformamid in Anwesenheit von Tetraäthylammoniumperchlorat bei 20° zeigt Wellen bei $-1,54$ und $-2,21$ V⁴), wovon die erste bei einer Durchlaufgeschwindigkeit von mehr als 40 V s⁻¹ reversibel ist. Befindet sich zusätzlich Wasser in der Probelösung, so ist die Reduktion bereits bei einer Durchlaufgeschwindigkeit von 40 V s⁻¹ irreversibel. Sehr ähnlich verhält sich Methylcobinamid bei der cyclischen Voltammetrie in Dimethylformamid/Propanol 1:1 bei 0°, das Halbstufenpotential liegt bei $-1,7$ V⁵), und die Reduktion ist nur bei grossen Durchlaufgeschwindigkeiten noch reversibel [18]. *Lexa & Savéant* [18] deuten ihre Ergebnisse dahingehend, dass das nach dem raschen Elektronentransfer entstandene Radikal-Anion in einer langsameren Folgereaktion ein Methylradikal abspaltet.

Um abzuklären, ob bei der reduktiven, elektrochemischen Spaltung der (Co–C)-Bindung von **4** freie Alkylradikale durchlaufen werden, oder ob die Spaltung am reduzierten Komplex als elektrophile Substitution protolytisch erfolgt, wählten wir als Lösungsmittel ein Gemisch von Tetrahydrofuran/D₂O 20:1. Die potentio-

⁵) Der in [18] angegebene Wert von $-1,46$ V bezieht sich auf die Kalomel-Referenzelektrode; auf die Ag/Ag⁺-Referenzelektrode umgerechnet [19] ergibt sich ein Wert von *ca.* $-1,72$ V.

statische Elektrolyse von **4** bei $-1,7$ V wie auch bei $-2,1$ V (Leitsalz: Lithiumperchlorat, Kathode: flüss. Quecksilber, 10°) lieferte neben geringen Mengen an 2-Cholesten (**7**) ein Gemisch von konfigurativ reinem 3β -Deuteriocholestan (**6**) und Cholestan im Verhältnis von 3:1. Die Strukturzuordnung von **6** basiert auf dem Vergleich der (C–D)-Region von IR.-Spektren spezifisch in 3α - bzw. 3β -Stellung deuterierter Cholestane [14]; der Deuterierungsgrad wurde massenspektrometrisch ermittelt.

Der bevorzugte Einbau von D^+ aus D_2O (gegenüber H^+ aus THF) zeigt, dass die an die Reduktion von **4** anschliessende Spaltung der (Co–C)-Bindung vorwiegend heterolytisch erfolgt. Dass diese Heterolyse stereospezifisch unter Retention der Konfiguration am C-Atom verläuft, ergibt sich aus der Korrelation der Konfiguration von **4** und **6**.

Der bei der reduktiven Spaltung der (Co–C)-Bindung verbleibende Kobalt-Komplex kann unter den gegebenen Bedingungen erneut mit dem Alkylhalogenid **3** reagieren. Wir konnten zeigen, dass 3α -Jodcholestan (**3a**) elektrochemisch bei $-1,7$ V (Tetrahydrofuran/ D_2O 20:1, 0°) in Gegenwart einer katalytischen Menge an **2** stereospezifisch zu 3β -Deuteriocholestan (**6**) reduziert wird.

Wir danken Herrn und Frau Drs. *Suneel* und *Meera Dike* für die Bereitstellung von 3α - und 3β -Deuteriocholestan als Vergleichsmaterial und dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* (Projekt 2.630-0.76) für die finanzielle Unterstützung.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *J. Löliger & R. Scheffold*, *Helv.* **60**, 2644 (1977).
- [2] *R. H. Abeles & D. Dolphin*, *Accounts chem. Res.* **9**, 114–120 (1976).
- [3] *G. N. Schrauzer*, *Angew. Chem.* **89**, 239 (1977).
- [3a] *J. M. Pratt*, 'Inorganic Chemistry of Vitamin B_{12} ', Academic Press, London (1972).
- [4] *M. R. Hollaway, H. A. White, K. N. Joblin, A. W. Johnson, M. F. Lappert & O. C. Wallis*, *Eur. J. Biochemistry* **82**, 143 (1978).
- [5] *H. Flohr, W. Bannhorst & J. Rétey*, *Helv.* **61**, 1565 (1978) und *l.c.*
- [6] *R. N. Katz, T. M. Vickrey & G. N. Schrauzer*, *Angew. Chem.* **88**, 584 (1976).
- [7] *A. I. Scott, J. Kang, D. Dalton & S. K. Chung*, *J. Amer. chem. Soc.* **100**, 3603 (1978).
- [8] *A. Fischli*, *Helv.* **61**, 2560 (1978).
- [9] *A. Fischli*, *Helv.* **61**, 3028 (1978).
- [10] *A. Fischli & D. Süss*, *Helv.*, im Druck.
- [11] *R. Scheffold, J. Löliger, H.-U. Blaser & P. Geisser*, *Helv.* **58**, 49 (1975).
- [12] *G. Rytz & R. Scheffold*, *Helv.* in Vorbereitung.
- [13] *R. Scheffold & E. Saladin*, *Angew. Chem.* **84**, 158 (1972).
- [14] *E. J. Corey, M. G. Howell, A. Boston, R. L. Young & R. A. Sneen*, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 5036 (1956).
- [15] *F. R. Jensen, V. Madan & D. H. Buchanan*, *J. Amer. chem. Soc.* **92**, 1414 (1970).
- [16] *G. N. Schrauzer & E. Deutsch*, *J. Amer. chem. Soc.* **91**, 3341 (1969).
- [17] *K. Meier*, Dissertation Universität Bern, 1978; *Helv.*, in Vorbereitung.
- [18] *D. Lexa & J.-M. Savéant*, *J. Amer. chem. Soc.* **100**, 3220 (1978).
- [19] *R. C. Larson, R. T. Jwamoto & R. N. Adams*, *Analyt. chim. Acta* **25**, 371 (1961).