

76. Synthese von Diaza-octahydroporphinato-kobalt(III)-Komplexen als Vitamin-B₁₂-Modellverbindungen¹⁾

von Gerhard Rytz²⁾ und Rolf Scheffold

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

(12.III.80)

Synthesis of Octahydro-porphinato-cobalt(III) Complexes as Vitamin B₁₂ Model Compounds

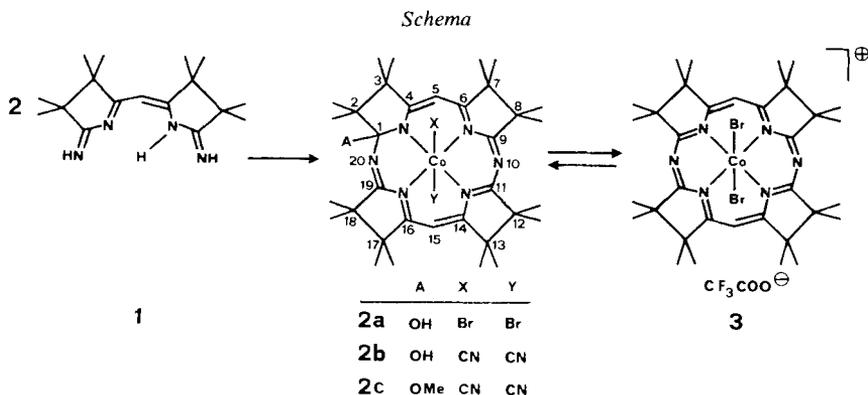
Summary

The synthesis of (\pm)-dibromo[1-hydroxy-2,2,3,3,7,7,8,8,12,12,13,13,17,17,18,18-hexadecamethyl-10,20-diaza-octahydroporphinato]cobalt(III) (**2a**) is described. The dicyano complex **2b** and the corresponding annulene complex **3** have been obtained by exchange of its axial ligands and by elimination of the hydroxy group, respectively.

Studien über den Mechanismus der Coenzym-B₁₂-abhängigen Reaktionen [3] [4] wurden vor allem an strukturell einfachen Modellverbindungen, insbesondere den von *Schrauzer* [5] [6] untersuchten Cobaloximen durchgeführt. Da nicht nur der Spaltung, sondern auch der Rekombination der (Co-C)-Bindung im Coenzym eine zentrale Rolle zukommt, wurden Enzymmodelle entwickelt, in welchen das an das Zentralatom gebundene C-Atom über eine Kohlenstoffkette an das Cobaloxim-Ligandensystem fixiert ist [7] [1c] [1d]. An solchen Verbindungen wurden wohl charakteristische Substrat-Umlagerungen nachgewiesen; über katalytisch wirkende Modelle aber wurde bisher noch nicht berichtet. In einer theoretischen Studie stellen *Salem et al.* [8] die (allerdings relativierte [1e]) Hypothese auf, wonach die spezielle Reaktivität der (Co-C)-Bindung im Coenzym-B₁₂ entscheidend durch Orbitale geprägt ist, welche dem Corrinchromophor, nicht aber dem Cobaloxim-System eigen sind.

Vor diesem Hintergrund wäre an optimale Vitamin-B₁₂-Modelle nicht nur die Forderung nach einfacher Struktur, leichter Zugänglichkeit, geeigneten technischen Eigenschaften wie Stabilität, Löslichkeit, Kristallisierbarkeit zu stellen, sondern es ist auch eine enge Analogie zu Corrin im elektronischen Aufbau, d. h. in Topologie und Ladung des Liganden, anzustreben. Verbindungen, welche diese Ansprüche

- 1) 6. Mitt. über Synthese und Reaktionen von Metallkomplexen mit porphinoidem Ligandensystem; 4. und 5. Mitt. siehe [1a] [1b].
2) Auszug aus der Dissertation von G. Rytz [2].



erfüllen, sind Diaza-octahydroporphinato-kobalt(III)-Komplexe³⁾ vom Strukturtypus 2⁴⁾.

Als Ausgangsmaterial zur Synthese von **2** diente das vinyloge Amidin **1**, welches aus Aceton über Tetramethylbernsteinsäuredinitril in vier Stufen und hoher Ausbeute bequem zugänglich ist [9]. Wie beim Aufbau der entsprechenden Nickelkomplexe [12] erfolgte die Cyclisierung nach Komplexierung zweier Liganden **1** an einem gemeinsamen Co(II)-Zentralatom durch Kondensation unter Abspaltung von Ammoniak. Erst anschliessend wurde der Komplex auf die Co(III)-Stufe oxydiert. Da die endständigen Carbonimidoylgruppen von **1** hydrolyseempfindlich sind, musste unbedingt unter Ausschluss von Wasser gearbeitet werden. Die besten Resultate wurden erzielt, als **1** und Bis(tetraäthylammonium)tetrabromocobaltat (II) [13] im molaren Verhältnis 2:1 erst in *t*-Butylalkohol unter Stickstoff zwei Tage gekocht und anschliessend durch Luftsauerstoff oxydiert wurden. Dabei bildete sich eine tief braunrote, kristalline Verbindung in 94% Ausbeute⁵⁾. Deren Strukturzuordnung als (\pm)-Dibromo[1-hydroxy-8 H-HDP]kobalt(III)³⁾ (**2a**) beruht auf der Elementaranalyse (C₃₄H₅₁Br₂CoN₆O) und dem ¹H-NMR.-Spektrum (CDCl₃), welches neben den Singulett-Signalen von H-C(5) und H-C(15) bei 5,85 und 5,96 ppm, dem Signal des (mit D₂O gegen D austauschbaren) Hydroxylprotons

3) Zur Nomenklatur vgl. Anhang in [9]. Die vollständigen Namen von **2a** und **3** lauten: Dibromo[1-hydroxy-2, 2, 3, 3, 7, 7, 8, 8, 12, 12, 13, 13, 17, 17, 18, 18-hexadecamethyl-10, 20-diaza-octahydroporphinato]kobalt(III) (**2a**) und Dibromo[2, 2, 3, 3, 7, 7, 8, 8, 12, 12, 13, 13, 17, 17, 18, 18-hexadecamethyl-10, 20-diazahexahydroporphinato]kobalt(III)-trifluoracetat (**3**).

4) Eigene Rechnungen auf der Basis eines 'extended'-Hückel-Modells (SCCC-MO mit quadratischer Ladungsiteration des Zentralatoms) ergaben für den Chromophor von **2** (A = H, X = CH₃, Y = NH₃) im Vergleich mit dem Chromophor des entsprechenden Corrin-Derivats bezüglich Phasenbeziehung und numerischen Werten praktisch Übereinstimmung [10]. In vorläufigen Mitteilungen wurde ebenfalls auf die Reduktion von **2a** [1a] sowie die Bildung und Spaltung der (Co-C)-Bindung in Kobalt-Alkylderivaten **2** (A = OH, X = Alkyl, Y = Br) hingewiesen, welche in enger Analogie zur Chemie entsprechender Vitamin-B₁₂-Derivate steht [11].

5) Bei der Cyclo-Kondensation von **1** mit Hexaaquakobalt-dichlorid in Methanol, anschliessender Oxydation mit Luftsauerstoff und Behandlung mit Natriumcyanid wurden nur 61% Dicyano[1-methoxy-8 H-HDP]kobalt(III)³⁾ (**2c**) isoliert. Als Nebenprodukte bildeten sich paramagnetische Co(II)-Komplexe von Derivaten von **1**, dessen endständige Carbimidoylfunktionen teilweise hydrolysiert waren [14].

bei 5,23 ppm die Signale der 16 peripheren Methylgruppen im Bereich von 0,94–1,43 ppm zeigt⁶⁾.

Wie in Cobaloxim- und Kobalt-corrin-Derivaten lassen sich die axialen Liganden X und Y leicht austauschen [15]. So bildet sich aus **2a** durch Behandlung mit Natriumcyanid quantitativ der rote Dicyanokomplex **2b**, welcher in organischen Lösungsmitteln sehr gut löslich ist. Im ¹³C-NMR.-Spektrum (CDCl₃) von **2a** und **2b** erscheint das Signal je eines C-Atoms des Ligandensystems als Singulett bei 105,3 bzw. 103,2 ppm, der typischen Lage eines quartären Axial-C-Atoms⁷⁾. Daraus ist zu folgern, dass der Addend A in **2a** und **2b** an C(1) (und nicht an C(4)) gebunden ist.

Die Art der axialen Liganden am Zentralatom bestimmt die Reaktivität des makrocyclischen Ligandensystems bezüglich Eliminierungs- und Additionsreaktionen. Aus dem Dicyanokomplex **2b**, welcher als axiale Liganden zwei starke π -Acceptoren trägt, lässt sich die Hydroxylgruppe an C(1) durch Trifluoressigsäure nicht eliminieren, während dies im Dibromokomplex **2a** leicht möglich ist. Dabei bildet sich Dibromo[6 H-HDP]kobalt(III)-trifluoacetat³⁾ (**3**) in praktisch quantitativer Ausbeute. Entsprechend der *D*_{2h}-Symmetrie des Komplexkations zeigt **3** im ¹H-NMR.-Spektrum (CDCl₃/CF₃COOH) nur drei Singulettssignale bei 1,26, 1,30 und 6,18 ppm im Intensitätsverhältnis 24:24:2.

Dieses Annulen-Co(III)-Kation von **3** ist bedeutend weniger elektrophil als das entsprechende Annulen-Ni(II)Dikation, welches keine axialen Liganden trägt [12]. Mit *t*-Butylalkohol, Isopropylalkohol oder 2,2-Dimethyl-3-jodpropanol tritt keine Reaktion ein. Wird **3** jedoch in Methanol, welches ein Äquiv. Natriummethanolat enthält, gelöst und in Gegenwart von Natriumcyanid aufgearbeitet, so bildet sich praktisch quantitativ Dicyano[1-methoxy-8 H-HDP]kobalt(III)³⁾ (**2c**).

Der Austausch der axialen Liganden am Zentralatom von **2** sowie die Eliminierungs- und Additionsreaktionen **2** \rightleftharpoons **3** bilden neben den (in dieser Arbeit noch nicht behandelten) Redox-Reaktionen die Grundlage der Chemie dieser porphinoïden Kobaltkomplexe.

Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekt 2.630-0.76) danken wir für die finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [9]. Zusätzlich oder abweichend: UV./VIS.-Spektren: Varian Mod. 554, Sch = Schulter. IR.-Spektren: Perkin-Elmer Typ 580. ¹H-NMR.-Spektren: Varian EM-360. ¹³C-NMR.-Spektren: Varian XL-100-15; Angabe der chemischen Verschiebung in ppm bezogen auf internes TMS (= 0 ppm). MS.-Spektren: Varian MAT, CH 5-DF, 70 eV, Direkteinlass, Quelltemp. 250°, Probentemp. in Klammern. Angabe der Werte in *m/z* (%) jeweils nur für das Hauptsignal (mit Co = 59, Br = 79) des

- 6) Auf dem beschriebenen Syntheseweg ist ausgehend von perdeutertem Aceton der Komplex **2a-d**₄₈ zugänglich, welcher 16 Trideuteriomethylgruppen trägt und im ¹H-NMR.-Spektrum von 0 bis 5,2 ppm keine Signale aufweist. Der Komplex **2a-d**₄₈ ist deshalb das ideale Ausgangsmaterial zum Aufbau und zum ¹H-NMR.-spektroskopischen Studium von Komplexen mit axial an das Co-Atom gebundenen organischen Substraten [2].
- 7) In einem ähnlichen Ni(II)-Komplex, dem (1*S*,1'*R*)-(+) -[1-(1'-Methylheptyloxy)-8 H-HDP]nickel(II)-tetrafluorborat, dessen Konfiguration durch Röntgenstrukturanalyse sichergestellt wurde, erscheint das ¹³C-NMR.-Signal des Axial-C-Atoms C(1) als Singulett bei 104,7 ppm [16].

jeweiligen Isotopenclusters. Elementaranalysen: Organisch-chemisches Mikrolabor der ETHZ, Leitung Herr *W. Manser*.

Herstellung von Dibromo[1-hydroxy-8 H-HDP]kobalt(III) (2a). In einem 25-ml-Zweihalskolben wurden 0,639 g (1,00 mmol) wasserfreies Bis(tetraäthylammonium)tetrabromokobaltat(II) [13] unter N_2 mit 5 ml abs. *t*-Butylalkohol überschlachtet. Unter Rühren bei einer Ölbadtemp. von 60° wurde eine Lösung von 0,577 g (2,00 mmol) **1** [9] in 5 ml abs. *t*-Butylalkohol zugetropft. Das zunächst hellgrüne Gemisch wurde 48 Std. unter Rückfluss gekocht (Ölbadtemp. 100°), wobei sich die Lösung dunkelgrün färbte und sich Ammoniak entwickelte. Darnach wurde durch ein Tauchrohr 30 Min. Luft durch die Lösung gesogen, wobei der grösste Teil des Lösungsmittels verdampfte und eine schwarze Masse verblieb. Diese wurde in 20 ml Wasser aufgeschlämmt, durch eine mit *Celite* beschichtete Glasfilternutsche G3 filtriert und mit 80 ml Wasser gewaschen. Mit 4mal 20 ml Methylchlorid wurde das Produkt herausgelöst, durch Watte filtriert, i.RV. eingedampft und 8 Std. bei 80°/0,01 Torr getrocknet: 0,733 g (94%) **2a** als schwarzes Pulver, das direkt weiter verwendet wurde. Zur Analyse wurde 3mal aus Isopropylalkohol/Methylchlorid und 1mal aus Hexan umkristallisiert und 72 Std. bei 70°/0,01 Torr getrocknet. - UV./VIS. ($CHCl_3$): 592 Sch (3,25) 508 Sch (3,42), 438 (3,61), 343 Sch (4,23), 297 (4,41). - IR. (CsI): Banden u.a. bei 3445s, 2975s, 2930m, 1622m, 1563s, 1531s, 1510s, 1475s, 1370s, 1272m, 1140s, 1108s, 1079s. IR. ($CHCl_3$): Banden u.a. bei 3350w, 2970s, 2925m, 1615m, 1560s, 1528s, 1500s, 1469m, 1369m, 1272m, 1139s, 1107s, 1080s, 1055m. - 1H -NMR. ($CDCl_3$, 60 MHz): 0,94-1,43 (Signalhaufen mit Linien bei 0,94, 1,14, 1,18, 1,29 und 1,43, total 48 H); 5,23 (s, 1 H); 5,85 (s, 1 H); 5,96 (s, 1 H). - ^{13}C -NMR. (CD_2Cl_2): 16,1, 19,5, 20,2, 21,3, 21,4, 21,9, 22,0, 22,3, 22,3, 22,5, 23,4, 23,7, 24,3, 26,0, 26,0, 26,0 und 26,6 (16 CH_3); 48,3, 48,6, 39,1, 49,6, 50,9, 51,9, 52,3 und 52,7 (8 quartäre sp^3 -C); 94,9 und 97,6 (C(5), C(15)); 105,3 (C(1)); 166,3, 170,0, 177,3, 182,6, 183,0, 183,6 und 188,8 (7 quartäre sp^2 -C). - MS. (140°): 776 (M^+ , 1), 697 (M^+ - Br, 8), 618 (M^+ - 2 Br, 100), 601 (M^+ - 2 Br - OH, 8), 586(7), 571(6), 556(4), 541(5).

$C_{34}H_{51}Br_2CoN_6O$ (778,6) Ber. C 52,45 H 6,60 N 10,79% Gef. C 52,75 H 6,52 N 10,94%

Beim Ansetzen der zehnfachen Mengen wurden für **2a** Ausbeuten von 85-90% erzielt.

Herstellung von Dicyano[1-hydroxy-8 H-HDP]kobalt(III)³ (2b). Eine Lösung von 1,00 g (1,28 mmol) **2a** in 15 ml Methylchlorid wurde 6mal mit einer Lösung von 1,0 g (20 mmol) Natriumcyanid in 20 ml Wasser geschüttelt. Die Methylchloridphase wurde abgetrennt, 2mal mit 20 ml Wasser gewaschen, durch Watte filtriert, i.RV. eingedampft und 14 Std. bei 80°/0,01 Torr getrocknet: 0,854 g (99%) **2b** als feine rote Nadeln. Zur Analyse wurde 3mal aus Methylchlorid/Tetrachlorkohlenstoff und 1mal aus Acetonitril umkristallisiert und 73 Std. bei 70°/0,01 Torr getrocknet. - UV./VIS. ($CHCl_3$): 520 Sch (3,44), 478 (3,47), 355 (4,18). - IR. ($CHCl_3$): Banden u.a. bei 3465w, 2973s, 2125w, 1610m, 1565m, 1495s, 1470m, 1380m, 1369m, 1342m, 1267m, 1136s, 1105s, 1079s, 1050m. - 1H -NMR. ($CDCl_3$, 60 MHz): 0,8-1,3 (Signalhaufen mit Linien bei 0,84, 1,16, 1,20 und 1,30, total 48 H); 4,80 (s, 1 H), 5,61 (s, 2 H). - ^{13}C -NMR. ($CDCl_3$): 16,0, 18,2, 18,6, 19,8, 20,0, 20,8, 21,2, 21,2, 21,8, 22,0, 23,3, 23,6, 24,7, 24,7, 26,1 und 27,1 (16 CH_3); 48,3, 48,6, 49,2, 49,8, 50,7, 52,0, 52,1 und 52,7 (8 quartäre sp^3 -C); 94,0 und 98,4 (C(5), C(15)); 103,2 (C(1)); 128,8 und 133,4 (2 CN); 164,9, 170,4, 178,2, 180,5, 182,6, 183,1 und 188,3 (7 quartäre sp^2 -C). - MS. (150°): 670 (M^+ , 6), 653 (M^+ - OH, 5), 643 (M^+ - HCN, 100), 627 (M^+ - CN - OH, 18), 618 (M^+ - 2 CN, 88), 601 (M^+ - OH - 2 CN, 20), 586(16), 571(10), 556(6), 541(8).

$C_{36}H_{51}CoN_8O$ (670,8) Ber. C 64,46 H 7,66 N 16,71% Gef. C 64,19 H 7,58 N 16,50%

Herstellung von Dibromo[6 H-HDP]kobalt(III)-trifluoressigsäure (3). Eine Lösung von 100 mg (0,13 mmol) **2a** in 10 ml abs. Methylchlorid wurde unter Argon mit 0,4 ml (5,2 mmol) Trifluoressigsäure und 0,1 ml (0,7 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid versetzt. Nach dem Abdestillieren der Flüssigkeit bei 60° wurde bei 0,01 Torr 20 Std. getrocknet: 110 mg (98%) **3** als rotbraunes Pulver, das direkt analysiert wurde. - UV./VIS. (CH_2Cl_2): 504 Sch (3,49), 421 (3,82), 350 (4,16), 304 (4,32). - IR. ($CHCl_3$): Banden u.a. bei 2980m, 1685w, 1655w, 1598m, 1560m, 1502s, 1471s, 1380m, 1375m, 1160s, 1120s. - 1H -NMR. ($CDCl_3/CF_3COOH$, 60 MHz): 1,26 (s, 24 H); 1,30 (s, 24 H); 6,18 (s, 2 H). - MS. (160°): 872 (M^+ , 1), 828 (M^+ - CO_2 , 10), 793 (M^+ - Br, 8), 759 (M^+ - CF_3COO , 10), 714 (M^+ - 2 Br, 47), 680 (M^+ - CF_3COO - Br, 11), 601 (M^+ - CF_3COO - 2 Br, 100), 600(56), 586(50), 571(28), 556(17), 541(23), 526(10), 511 (20), 496(7), 481(19).

Bildung von Dicyano[1-methoxy-8 H-HDP]kobalt(III) (2c). In 10 ml abs. Methanol wurden unter Argon 290 mg (0,33 mmol) frisch hergestelltes **3** gelöst und mit 20 mg (0,37 mmol) Natriummethanolat

und 50 mg (1 mmol) Natriumcyanid versetzt. Nach 20 Min. wurde mit 10 ml Methylenchlorid verdünnt und 2mal mit 0,5 (10 mmol) Natriumcyanid in 10 ml Wasser geschüttelt, die organische Phase mit Wasser gewaschen, durch Watte filtriert, i.R.V. eingedampft und 6 Std. bei 80°/0,01 Torr getrocknet: 228 (100%) **2e** als rotes Pulver. Zur Analyse wurde je 1mal aus Methylenchlorid/Hexan und aus Acetonitril umkristallisiert und 72 Std. bei 70°/0,01 Torr getrocknet. - UV./VIS. (CHCl₃): 510 Sch (3,45), 481 (3,47), 390 Sch (3,74), 357 (4,19). - IR. (CHCl₃): Banden u. a. bei 3670s, 3405w, 2970s, 2123w, 1708m, 1611s, 1565s, 1493s, 1465s, 1380s, 1370s, 1342s, 1271s, 1138s, 1105s, 1075s. - ¹H-NMR. (CDCl₃, 60 MHz): 0,8-1,35 (Signalhaufen mit Linien bei 0,82, 1,07, 1,11, 1,15, 1,18, 1,23 und 1,32, total 48 H); 3,35 (s, 3 H); 5,61 (s, 1 H); 5,64 (s, 1 H). - MS. (170°): 684 (M⁺, 10), 658 (M⁺ - CN, 52), 653 (M⁺ - OCH₃, 65), 627 (M⁺ - OCH₃ - CN, 100), 601 (M⁺ - OCH₃ - 2 CN, 32), 586(19), 571(19), 556(14), 541(21).

C₃₇H₅₃CoN₈O (684,8) Ber. C 64,89 H 7,79 N 16,36% Gef. C 64,47 H 7,74 N 16,35%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) *P. Engel, G. Rytz, L. Walder, U. Vögeli & R. Scheffold*, in: «Vitamin B₁₂», Herausgeber B. Zagalak & W. Friedrich, Walter de Gruyter & Co., Berlin und New York 1979, S. 171; b) *G. Rytz, L. Walder & R. Scheffold*, *ibid.* S. 173; c) *J. Rétey*, *ibid.*, S. 439; d) *J.A. Robinson*, *ibid.*, S. 599; e) *G.N. Schrauzer, J.H. Grate, M. Hashimoto & A. Maihub*, *ibid.*, S. 511.
- [2] *G. Rytz*, Dissertation Universität Bern 1979.
- [3] *R.H. Abeles & D. Dolphin*, *Accounts chem. Res.* **9**, 114 (1976).
- [4] *G.N. Schrauzer*, *Angew. Chemie* **89**, 239 (1977); *ibid. Int. Ed.* **16**, 233 (1977).
- [5] *G.N. Schrauzer*, *Accounts chem. Res.* **1**, 97 (1968).
- [6] *G.N. Schrauzer*, *Angew. Chemie* **88**, 465 (1976); *ibid. Int. Ed.* **15**, 417 (1976).
- [7] *H. Flohr, W. Pannhorst & J. Rétey*, *Helv.* **61**, 1565 (1978).
- [8] *L. Salem, O. Eisenstein, N.T. Anh, H.-B. Bürgi, A. Devaquet, G. Segal & A. Veillard*, *Nouveau J. Chim.* **1**, 335 (1977).
- [9] *R. Scheffold, J. Löliger, H.-U. Blaser & P. Geisser*, *Helv.* **58**, 49 (1975).
- [10] *K. Meier*, Dissertation Universität Bern 1979; *K. Meier, G. Calzaferrri, Ch. Bosshard & R. Scheffold*, in Vorbereitung.
- [11] *L. Walder, G. Rytz, K. Meier & R. Scheffold*, *Helv.* **61**, 3013 (1978).
- [12] *J. Löliger & R. Scheffold*, *Helv.* **60**, 2644 (1977).
- [13] *N.S. Gill & F.B. Taylor*, *Inorg. Synth.* **9**, 140 (1967).
- [14] *P. Geisser*, unveröffentlichte Resultate sowie [2].
- [15] *J.M. Pratt*, 'Inorganic Chemistry of Vitamin B₁₂', Academic Press, London, New York 1972, S. 211-221.
- [16] *P. Engel, K. Meier & R. Scheffold*, in Vorbereitung.