

sche Doppelbindungen, bei denen das aus Natriumazid und Iodchlorid in Acetonitril entstehende IN_3 in situ verwendet wird^[3].

Wir fanden, daß Lösungen von Iodazid in Dichlormethan, Tetrachlorkohlenstoff und Benzol weitaus beständiger sind als die in Ether. Man erhält 1- bis 3prozentige Lösungen durch Zutropfen entsprechend konzentrierter I_2 -Lösungen zu frisch gefälltem, von Wasser befreitem Silberazid unter Rühren bei 0°C. Lösungen dieser Konzentrationen lassen sich gefahrlos handhaben; man kann sie sogar ohne Zersetzung über Phosphorpentoxid trocknen.

Bei vorsichtigem Verdampfen des Lösungsmittels CH_2Cl_2 hinterbleiben goldgelbe, hygroskopische und etwas lichtempfindliche, nadelförmige und stark miteinander verwachsene Kristalle von IN_3 , von denen man wegen ihrer Explosivität nur sehr geringe Mengen herstellt. Sie lassen sich unter Normaldruck bereits bei Raumtemperatur unzersetzt an einen auf -78°C gehaltenen Kühlfinger sublimieren. Ein Schmelzpunkt lässt sich nicht beobachten, da der Sublimationspunkt bei $24^\circ\text{C}/760$ Torr liegt.

Das von IN_3 sowohl in Lösung als auch in Nujol-Emulsion aufgenommene IR-Spektrum (Tabelle 1) ist mit der Molekülsymmetrie C_s mit am α -N-Atom gewinkelster Struktur (1) vereinbar.

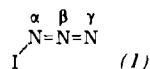


Tabelle 1. IR-Spektrum von Iodazid (Symmetrie C_3).

in Benzol		kristallin		Zuordnung	Rasse
[cm ⁻¹]	Int. [a]	[cm ⁻¹]	Int. [a]		
3242	s	3242	ss	$\nu_{as} + \nu_s(N_3)$	
		2460	ss	$2 \times \nu_s(N_3)$	
2058	sst	2045	sst	$\nu_{as}(N_3)$	A'
1176	m	1240	m	$\nu_s(N_3)$	A'
		648	ss	$\delta(N_3)$	A'
578	s	580	s	$\gamma(N_3)$	A''
338	m	338	m	$\nu(N-I)$	A'

[a] **sst = sehr stark, m = mittel, s = schwach, ss = sehr schwach.**

Mit Ausnahme der unterhalb des gemessenen Bereiches (bis 250 cm^{-1}) zu erwartenden INN-Deformationsschwingung (Rasse A') lassen sich alle Grundschwingungen zuordnen. Zwei Besonderheiten des Spektrums verdienen Aufmerksamkeit:

1. Die beiden N_3 -Valenzschwingungen mit symmetrischem und asymmetrischem Charakter rücken beim Übergang fest/gelöst auffällig auseinander. Dies kann mit einer Begünstigung der Diazoniumstruktur des IN_3 im gelösten Zustand zusammenhängen. Wahrscheinlicher ist jedoch eine intermolekulare Wechselwirkung, die im kristallinen Zustand zu einer Abweichung von der Linearität der NNN-Gruppe führt, wie man sie bei manchen Schwermetallaziden beobachtet^[4].

2. Die I—N-Valenzschwingung ist mit 338 cm^{-1} wesentlich langwelliger als in der Reihe FN_3 [$\nu(\text{FN}) = 869 \text{ cm}^{-1}$]^[5], ClN_3 [$\nu(\text{ClN}) = 719 \text{ cm}^{-1}$]^[5, 6], BrN_3 [$\nu(\text{BrN}) = 687 \text{ cm}^{-1}$]^[5] zu erwarten wäre. Dieses Ergebnis lässt sich durch eine ausgeprägte Polarität der Iod-Stickstoff-Bindung gemäß (2) erklären.



Iodazid sollte daher mit Metalliodiden unter Substitution reagieren. Tatsächlich erhält man aus Bortriiodid und Iodazid unter Abscheidung von I_2 augenblicklich das bisher unbekannte Diiodborazid^[7].

Eingegangen am 23. Juli 1976 [Z 506]

CAS-Registry-Nummern:
IN₃: 14696-82-3.

- [1] *K. Dehnicke, Angew. Chem. 79, 253 (1967); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 6, 240 (1967).*
- [2] *A. Hantzsch u. M. Schümann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 33, 522 (1900).*
- [3] *A. Hassner u. L. A. Levy, J. Am. Chem. Soc. 87, 4203 (1965); G. L'abbé u. A. Hassner, Angew. Chem. 83, 103 (1971); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 10, 98 (1971).*
- [4] *U. Müller, Struct. Bonding (Berlin) 14, 141 (1973).*
- [5] *D. E. Milligan u. M. E. Jacox, J. Chem. Phys. 40, 2461 (1964).*
- [6] *W. Koltisch, Dissertation, Universität Marburg 1974.*
- [7] *K. Dehnicke u. W. Siebert, unveröffentlicht.*

Synthese, Strukturbestimmung und Umlagerung eines Modells für die Aktivstelle der Methylmalonyl-CoA-Mutase mit eingebautem Substrat^[**]

Von Helmut Flohr, Wolfgang Pannhorst und János Rétey^[*]
Professor Vladimir Prelog zum 70. Geburtstag gewidmet

Kürzlich haben wir^[1] und andere^[2] gezeigt, daß sich ein in β -Stellung mit Cobalt substituierter Malonester in den entsprechenden Bernsteinsäureester umlagern kann. Obwohl damit ein chemischer Analogiesfall für die enzymkatalysierte Isomerisierung von Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA gefunden wurde, wird dieses Modell den Verhältnissen an der Aktivstelle des Enzyms in verschiedener Hinsicht nicht gerecht. Das Malonester-„Substrat“ verliert bald nach der homolytischen Spaltung der Cobalt-Kohlenstoff-Bindung den Kontakt mit dem zentralen Cobaltatom und kann sich ohne dessen katalytische Wirkung nicht umlagern^[3]. Dies könnte die niedrigen^[2] und variablen^[1] Ausbeuten an Umlagerungsprodukt erklären. Um die Situation im Enzym besser nachzuahmen, synthetisierten wir einen Cobalt-Komplex, in dem das „Substrat“ durch zwei Methylenbrücken am planaren Teil des Komplexes kovalent verankert ist.

5-Heptin-1-ol (1)^[1,4] wurde mit 2-Brommethyl-2-methylmalonsäuredichlorid (2) zum Diester (3) umgesetzt. Behandlung von (3) mit Ozon bei -18°C^[1,5] gab das rohe Tetraketton (4). Das daraus in 80% Ausbeute [bezogen auf (3)] gewonnene Tetraoxim (5) ließ man schließlich in verdünnter ethanolischer Lösung mit der stöchiometrischen Menge Cobalt(II)-chlorid, der doppelten Menge Pyridin, drei Äquivalenten Kaliumhydroxid und überschüssigem NaBH₄ reagieren. Aus dem Gemisch wurden alkylierte Cobalt-Komplexe in einer Gesamtausbeute von 17% [bezogen auf (5)] isoliert. Durch Dünnschichtchromatographie und anschließende Umkristallisation aus Aceton/Wasser (mit 1% Pyridin) ließ sich daraus das Hauptprodukt (6) mit 7% Ausbeute [bezogen auf (5)] in reiner Form gewinnen. R_f=0.44, Chloroform: Isopropanol: Pyridin = 94:5:1, DC-Fertigplatten Macherey-Nagel, SILG-25-UV₂₅₄.

Ein Vergleich der ¹H-NMR-[6] und UV-Spektren mit denen bereits bekannter Cobaloxime^[1, 7] ließ keinen Zweifel daran, daß es sich um den intramolekular alkylierten Cobalt-Komplex (6) handelte.

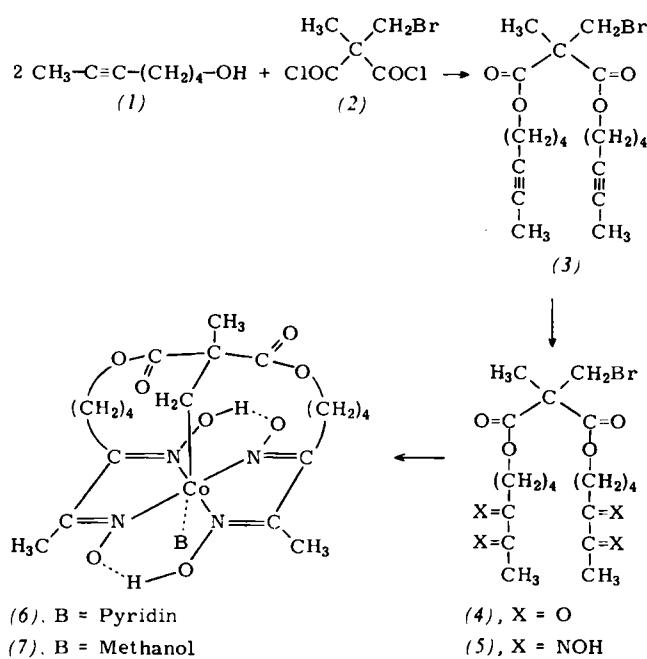
Bestrahlung einer methanolischen Lösung von (6) mit einer Hg-Hochdrucklampe während 60 min und unter Ausschluß von Sauerstoff bewirkt den Austausch des Pyridin-Liganden gegen Methanol. Dünnschichtchromatographie des Photoproduktes (Chloroform : Isopropanol = 95:5, R_f = 0.11;

[*] Dipl.-Chem. H. Flohr und Prof. Dr. J. Rétey

Lehrstuhl für Biochemie
im Institut für Organische Chemie der Universität

Richard-Willstätter-Allee, D-7500 Karlsruhe 1
Dr. W. Pannhorst
Institut für Kristallographie der Universität
Richard-Willstätter-Allee, D-7500 Karlsruhe 1

[**] Diese Arbeit wurde bis 1972 an der ETH Zürich vom Schweizerischen Nationalfonds und ab 1974 von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.



Hexan: Isopropanol: Methanol = 5:2:1, $R_f = 0.11$) liefert das Cobaloxim (7).

(7) kristallisiert aus CD_3OD in der Raumgruppe $\text{P}\bar{1}$ mit $a = 11.090$, $b = 13.772$, $c = 8.971 \text{ \AA}$; $\alpha = 99.75$, $\beta = 119.49$, $\gamma = 84.83^\circ$; $Z = 2$. Mit einem Picker-Diffraktometer (MoK_α -Strahlung, Graphitmonochromator) wurden 3076 symmetrisch unabhängige Reflexe vermessen, von denen 2269 als beobachtet klassifiziert wurden. Die Lagen der Co-Atome wurden aus einer Patterson-Synthese bestimmt, die Lagen aller anderen Nicht-Wasserstoffatome aus Differenz-Fourier-Synthesen. Die Verfeinerung der Atomkoordinaten und der anisotropen Temperaturfaktorkoeffizienten für die Nicht-Wasserstoffatome konvergierte bei $R = 0.056$.

Cobaloxim (7) liegt im Kristallgitter in einer chiralen Konformation vor; die Estercarbonylgruppen der Brücke zeigen in entgegengesetzte Richtungen (Abb. 1). Die Methylgruppe in der Brückenzentrale (an C-10) ragt von der Ebene der äquatorialen Liganden weg. Der Winkel $\text{Co}-\text{C}20-\text{C}10$ beträgt 127.5° verglichen mit 125° und 117.3° für die entsprechenden Winkel im Coenzym B_{12} ^[18] bzw. im methylen-überbrückten Cobaloxim^[7].

16 mg (6) wurden in 5 ml wasserfreiem Methanol gelöst und wiederholt mit Stickstoff gespült. Die Lösung wurde unter Kühlung (ca. 15°C) mit einer Hg-Hochdrucklampe (125 W,

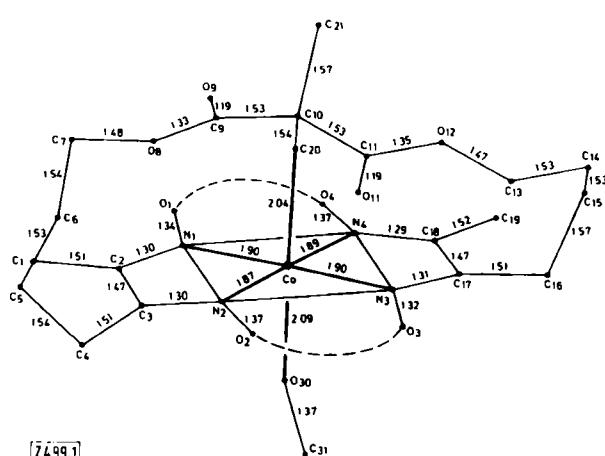
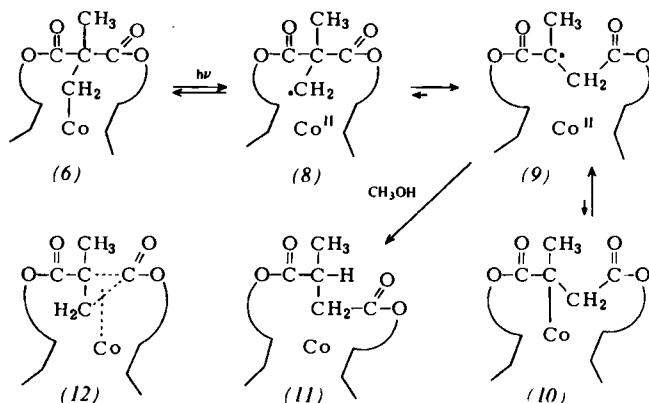


Abb. 1. Struktur des Cobaloxims (7). Längenangaben in \AA .

Philips) aus einer Distanz von 5 cm belichtet. Dünnschicht-chromatographische Verfolgung der Reaktion zeigte, daß nach 12 Stunden alle Co-Alkyl-Bindungen gespalten waren. Nach Hydrolyse mit überschüssiger ethanolischer Kalilauge wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 2 ml 1 N HCl versetzt und kontinuierlich mit Ether extrahiert. Dünnschichtchromatographische Untersuchung zeigte, daß der Etherextrakt als einzige organische Säure Methylbernsteinsäure entdeckt werden. Insbesondere konnte keine Dimethylmalonsäure entdeckt werden. Dünnschichtchromatographie des Rohproduktes (Chloroform: Eisessig = 5:1, $R_f = 0.47$ und Diisopropylether: Ameisensäure: Wasser = 90:7:3, $R_f = 0.61$) gab 3 mg (82 % Ausbeute) kristalline Methylbernsteinsäure ($F_p = 105$ bis 108°C , $^1\text{H-NMR}$ - und IR-Spektrum identisch mit denjenigen einer authentischen Probe).

Wir geben für die beschriebenen Resultate folgende Erklärung: Die lichtinduzierte Homolyse der Cobalt-Kohlenstoff-Bindung führt zum Radikal (8), welches sich unter Beteiligung des Cobalts reversibel in das Radikal (9) umlagert. Rekombination von (9) würde zum instabilen *tert*-Alkylcobaloxim (10)



führen^[19]. Von den sich im Gleichgewicht befindenden Spezies (8), (9) und (10) hat (9) die höchste Population und kann sich durch irreversible H-Abstraktion aus dem Lösungsmittel zu (11) stabilisieren. Für das Radikal (8) ist diese Reaktion gegenüber der zum stabilen (6) führenden intramolekularen Rekombination nicht konkurrenzfähig. Die Umlagerung kann von den radikalischen Spezies (8) oder (9) ausgehen, doch wäre auch eine cobalt-stabilisierte Zwischenstufe (12) diskutabel, die zu (8) oder zu (9) zerfallen könnte.

Ein eingegangen am 14. Juli 1976 [Z 499]

CAS-Registry-Nummern:

(1): 58944-42-6 / (2): 60004-35-5 / (3): 60004-36-6 / (4): 60004-37-7 / (5): 60004-38-8 / (6): 60064-54-2 / (7): 60064-55-3 / (11): 60118-01-6 / Methylmalonyl-CoA-Mutase: 9023-90-9.

- [1] G. Bidlingmaier, H. Flohr, U. M. Kempe, T. Krebs u. J. Rétey, Angew. Chem. 87, 877 (1975); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 14, 822 (1975).
- [2] P. Dowd u. M. Shapiro, J. Am. Chem. Soc. 98, 3724 (1976).
- [3] S. N. Lewis, J. J. Miller u. S. Winstein, J. Org. Chem. 37, 1478 (1972); G. Bidlingmaier u. J. Rétey, unveröffentlicht: Umsetzung von 2-Brommethyl-2-methylpropandisäure-diethylester [1] mit Tri-*n*-butylzinnhydrid gab ausschließlich 2,2-Dimethylpropandisäure-diethylester.
- [4] J. Schreiber, D. Felix, A. Eschenmoser, M. Winter, F. Gautschi, K. H. Schulte-Elte, E. Sundt, G. Ohloff, J. Kalvoda, H. Kaufmann, P. Wieland u. G. Anner, Helv. Chim. Acta 50, 2101 (1967).
- [5] L. Ré, B. Maurer u. G. Ohloff, Helv. Chim. Acta 56, 1882 (1973).
- [6] Wir danken den Herren T. Keller, V. Formánek und Dr. W. E. Hull (Bruker-Physik, Karlsruhe) für die Aufnahme der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren mit dem WH-270-MHz-Spektrometer.
- [7] H. Flohr, U. M. Kempe, W. Pannhorst u. J. Rétey, Angew. Chem. 88, 443 (1976); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 15, 427 (1976).
- [8] P. G. Lenhert u. D. Crowfoot-Hodgkin, Nature 192, 937 (1961); P. G. Lenhert, Proc. Roy. Soc. A 303, 45 (1968).
- [9] Versuche zur direkten Synthese des Cobaloxims (10) aus dem analog zu (5) dargestellten Liganden sind gescheitert.