

Cholestano-cobaloxime und Cholestano-rhodoxime. Synthese, Charakterisierung und Umlagerung von Modellverbindungen für die Aktivstelle von Methylmalonyl-CoA-Mutase

Michael Fountoulakis und János Rétey *

Lehrstuhl für Biochemie im Institut für Organische Chemie der Universität Karlsruhe,
Richard-Willstätter-Allee, D-7500 Karlsruhe

Eingegangen am 4. Mai 1979

Aus Cholestan-2,3-dion-dioxim (3) wurden jeweils drei diastereomere Cholestano-cobaloxime und Cholestano-rhodoxime synthetisiert, die getrennt und spektroskopisch charakterisiert wurden. Pyridin diente durchweg als einer der axialen Liganden, der andere war Chlor (9), Methyl (10), 2,2-Bis(methoxycarbonyl)propyl (11), 2,2-Bis(benzylloxycarbonyl)propyl (12) oder 2,2-Bis(2-naphthylmethoxycarbonyl)propyl (13 und 14). Bestrahlung der Komplexe 11, 12, 13 und 14 in Ethanol oder 2-Propanol gab neben den Dimethylmalonsäureestern und weiteren Produkten auch die entsprechenden Methylbernsteinsäure-diester in Ausbeuten von etwa 1, 20, 23 und 13 %. Der aus den diastereomeren Cholestano-cobaloximen 13a, b und c erhaltene Methylbernsteinsäure-bis(2-naphthylmethylester) war praktisch racemisch.

Cholestano-cobaloximes and Cholestano-rhodoximes.

Synthesis, Characterisation, and Rearrangement of Model Compounds for the Active Site of Methylmalonyl-CoA Mutase

Cholestano-cobaloximes and cholestano-rhodoximes, three diastereoisomers of each constitution, were synthesised from cholestan-2,3-dione dioxime (3). The diastereoisomeric complexes were separated and characterised by their spectra. One of the axial ligands was invariably pyridine, the other either chlor (9), methyl (10), 2,2-bis(methoxycarbonyl)propyl (11), 2,2-bis(benzylloxycarbonyl)propyl (12), or 2,2-bis(2-naphthylmethoxycarbonyl)propyl (13 and 14). Irradiation of the complexes 11, 12, 13, and 14 in ethanol or 2-propanol afforded, apart from dimethylmalonic diester, other products among which was the corresponding methylsuccinic diester in yields of approx. 1, 20, 23, and 13 %, respectively. The methylsuccinic acid bis(2-naphthylmethyl ester) obtained from the irradiation of the diastereoisomeric cholestano-cobaloximes 13a, b and c was found to be practically racemic.

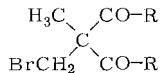
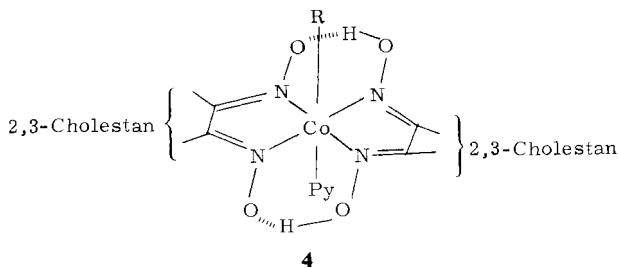
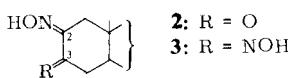
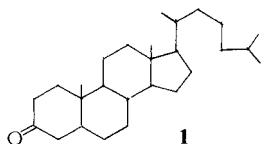
1. Einleitung

Alkyl-Cobalt-Komplexe können thermisch oder photochemisch zu einer paramagnetischen Cobalt(II)-Spezies und einem Alkyl-Radikal zerfallen¹⁾. Wählt man dieses Alkyl-Radikal so, daß es der vermuteten Zwischenstufe in einer coenzym-B₁₂-abhängigen Umlagerung entspricht, dann kann man die erwarteten Umlagerungsprodukte beobachten^{2–4)}. Ein Grund für die durchaus kleinen Ausbeuten bei diesen Umlagerungen könnte in der Tatsache liegen, daß das erzeugte Radikal leicht aus der Ligandsphäre des zentralen Metallatoms hinausdiffundieren und anschließend Nebenreaktionen eingehen kann. An der Aktivstelle des Enzyms wird dagegen das Radikal durch

einen Käfigeffekt in der Nähe des Zentralatoms gehalten. Um diese Situation nachzuahmen, haben wir vor kurzem über die Synthese eines überbrückten Cobaloxims berichtet, bei dem das „Substrat“ kovalent an der Peripherie des äquatorialen Ligandsystems verankert war⁵⁾. In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir die Synthese, stereochemische Charakterisierung und Umlagerung von Modellverbindungen, in denen das photolytisch abgespaltene Substrat-Radikal nicht kovalent, sondern durch hydrophobe Wechselwirkungen in der Ligandensphäre des zentralen Metallatoms gehalten wird. Zu diesem Zweck wurden die als Modelle bewährten Cobaloxime und in einem Fall Rhodoxime so modifiziert, daß die für die Komplexbildung nötige Dioximfunktion in Ring A des Cholestangerüstes eingebaut wurde.

2. Synthese von Cholestano-cobaloximen und Cholestano-rhodoximen

Der benötigte Ligand, Cholestan-2,3-dion-dioxim (3) wurde ausgehend vom käuflichen Cholestan-3-on (1) in zwei Stufen synthetisiert. Nitrosierung von 1 nach einer beschriebenen Methode⁶⁾ gab mit 60% Ausbeute Cholestan-2,3-dion-2-oxim (2) vom Schmp. 261 – 263 °C. Das ¹³C-NMR-Spektrum von 2 weist im Bereich der sp²-hybridisierten C-Atome zwei Signale ($\delta = 153.16$ und 198.09) auf, was mit der Oxim-Struktur kongruent ist (vgl. Lit.⁶⁾). Umsetzung des aus 2 erhaltenen Dioxims 3 mit Cobalt(II)-chlorid, Pyridin und einem geeigneten bromsubstituierten Liganden gab alkalierte Cholestano-cobaloxime der allgemeinen Konstitution 4.

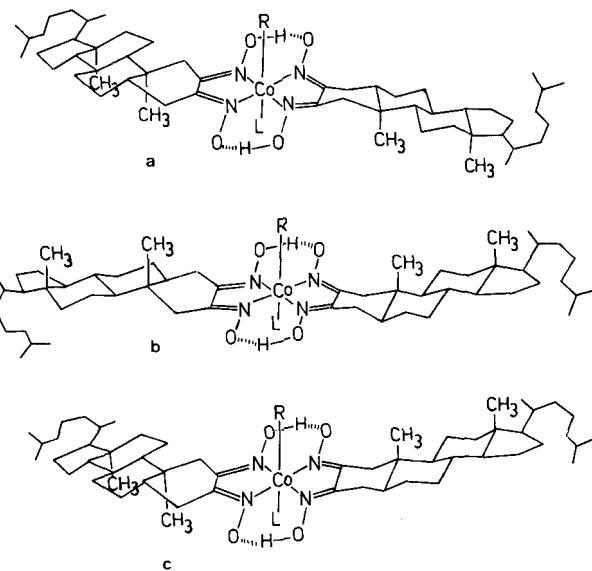


- 5: R = Cl
6: R = OCH₃
7: R = OCH₂C₆H₅
8: R = OCH₂-2-Naphthyl

Um die geeigneten bromsubstituierten Liganden zu erhalten, wurde (Brommethyl)-methylmalonsäure-dichlorid (5)⁵⁾ mit Methanol, Benzylalkohol oder 2-Naphthalinmethanol zu den entsprechenden Diestern **6**, **7** und **8** umgesetzt.

Bei der Bildung der Cholestano-cobaloxime mit zwei unterschiedlichen *trans*-Liganden können sich theoretisch drei diastereomere Formen bilden (**a**, **b** und **c**). Die Typen **a** und **b** besitzen um die Co – R-Bindung eine zweizähligige Torsionssymmetriechse, welche eine Stereohomotopie der beidseitigen Cholestansskelette bewirkt. Im Gegensatz dazu ist Typ **c** asymmetrisch, und folglich sind seine zwei Steroid-Gerüste diastereotop. Diese stereochemische Analyse erlaubte es, die diastereomeren

Cholestano-cobaloxime aufgrund ihrer ^1H -NMR-Spektren den Typen **a**, **b** und **c** zuzuordnen (vgl. weiter unten).



	R	L	R	L
9	Cl	Py		
10	CH_3	Py		
11	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ -\text{C}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2 \\ \\ -\text{CH}_2 \end{array}$	Py		
12	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ -\text{C}(\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2 \\ \\ -\text{CH}_2 \end{array}$	Py		
			13	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ -\text{C}(\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2 \end{array}$
			14	wie 13 , jedoch Rh statt Co

Es wurden fünf Sätze (**9**, **10**, **11**, **12**, **13**) von diastereomeren Cobaloximen der allgemeinen Formel **4** synthetisiert, die sich lediglich in dem axialen Ligand R unterschieden. Ein Satz von Cholestano-rhodoximen (**14**) wurde analog erhalten. In allen Fällen gelang es, die erwarteten drei Diastereomerentypen (**a**, **b**, **c**) durch wiederholte Chromatographie voneinander zu trennen und kristallin zu isolieren. Die Ausbeuten an isolierten Produkten sind in Tab. 1 aufgeführt. Bei geringer Raumbeanspruchung des Liganden R [wie Cl, CH_3 und $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$] entstehen alle drei Diastereomerentypen (**a**, **b** und **c**) in ähnlichen Ausbeuten. Die größere Raumbeanspruchung von R (wie in den Sätzen **12**, **13** und **14**) vermindert die Ausbeute am Diastereomerentyp **b**. Dies ist zu erwarten, da beim Typ **b** die Gruppe R und die angulären Methylgruppen beider Cholestangerüste sich auf derselben Seite befinden (siehe unten).

Tab. 1. Relative Ausbeuten (in %) an den Diastereomerentypen **a**, **b** und **c** von Cholestano-cobaloximen

Diastereomerentyp	Konstitution der Cholestano-cobaloxime bzw. -rhodoxime					
	9	10	11	12	13	14
a	25	39	31	37.4	40	36
b	34.7	31	34	18	16	26
c	40.3	30	35	44.6	44	38

3. Zuordnung der Konfiguration durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie

Abb. 1 zeigt die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der drei Diastereomeren von **10** als typisches Beispiel. Zwischen 0 und 0.80 ppm befinden sich die Signale der angulären Methylgruppen: im Spektrum A und B je zwei Singulette, im Spektrum C deren vier. Spektrum C verrät dadurch den asymmetrischen Diastereomerentyp **c**, bei dem die zwei Cholestan-gerüste diastereotop sind. Auffallend ist, daß eines der vier Singulette deutlich nach höherem Feld (0.24 ppm) abgesetzt ist. Dieses Singulett muß von derjenigen $\text{CH}_3\text{-}19$ -Gruppe herrühren, die auf derselben Seite liegt wie der axiale Pyridinligand und einen Ringstromeffekt erfährt. Im Bereich 2 – 3 ppm befinden sich die Signale der den Glyoximfunktionen benachbarten Methylengruppen (im Ring A des Cholestanskeletts).

Im Spektrum B erkennt man in diesem Bereich vier getrennte Signalsysteme⁷⁾; die zwei Doublets bei $\delta = 1.74$ und 3.22 ($J_{\text{AB}} = 18$ Hz) entsprechen den axialen bzw. äquatorialen Protonen an C-1 und der AB-Teil eines ABX-Systems den axialen ($\delta = 2.22$) und äquatorialen ($\delta = 2.71$) Protonen an C-4 der beiden stereohomotopen Steroidgerüste. Im Spektrum C sind alle diese Signale wegen der Diastereotopie der Cholestan-gerüste verdoppelt, wobei die nunmehr vier verschiedenen äquatorialen, aber nur eines der vier verschiedenen axialen Protonen vollständig aufgelöste Signale geben.

Die Zuordnung der Spektren A und B zu den beiden gyrosymmetrischen Diastereomerentypen **a** und **b** erfolgte aufgrund der Lage der Methylsingulette. Im Spektrum A erfährt eines der Singulette für die angulären Methylgruppen einen Anisotropie-Effekt (Verschiebung nach höherem Feld) während dies im Spektrum B nicht der Fall ist. Spektrum A entspricht daher dem Diastereomerentyp **a**, in dem die beiden $\text{CH}_3\text{-}19$ -Gruppen sich auf derselben Seite befinden wie der axiale Pyridin-Ligand.

Nach ähnlichen Überlegungen kann man auch die Cholestano-cobaloxime, welche in der einen axialen Position ein Malonester-Derivat tragen, den drei Diastereomerentypen zuordnen. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Komplexe **13a**, **b** und **c** sind – stellvertretend auch für die entsprechenden Serien **11**, **12** und **14** – in Abb. 2 gezeigt. Zusätzliche Diskussion bedürfen nur die Signale für die vier benzylischen Protonen bei etwa 5.2 ppm, die in allen Fällen zwei zum Teil zusammenfallende AB-Systeme ergeben. Dies ist mit der Diastereotopie sowohl der beiden Alkoxy carbonylgruppen als auch der geminalen Methylenprotonen zu erklären. In Spektrum A und C erkennt man außer-

dem ein weiteres AB-System bei etwa 2.1 ppm, welches von den direkt an das Cobalt gebundenen Methylengruppen herrühren dürfte. Dieses der cobaltgebundenen Methylengruppe zugeschriebene AB-System ist auch in einem Teil der Spektren der übrigen Serien (**11**, **12** und **14**) erkennbar.

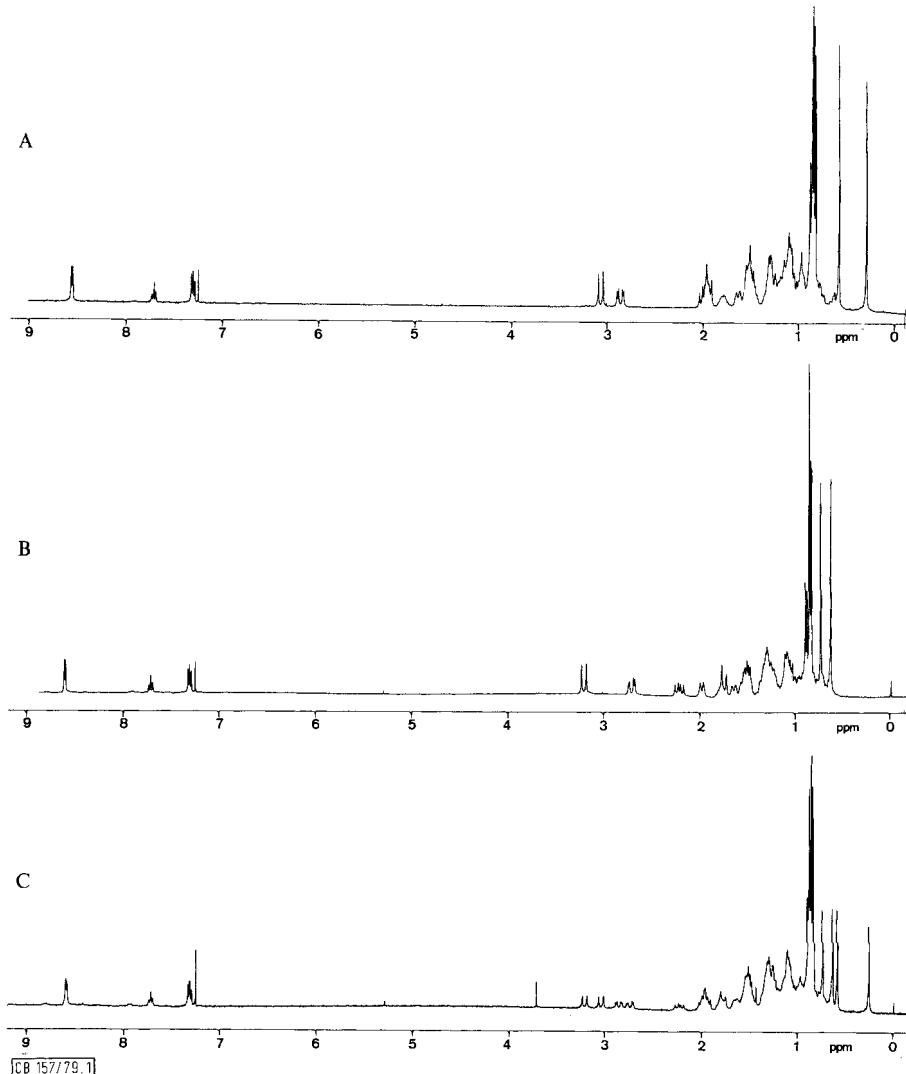


Abb. 1. ^1H -NMR-Spektren (360 MHz) von Methyl-pyridino-cholestano-cobaloximen **10a** (Spektrum A), **10b** (B) und **10c** (C) in CDCl_3 (TMS als interner Standard)

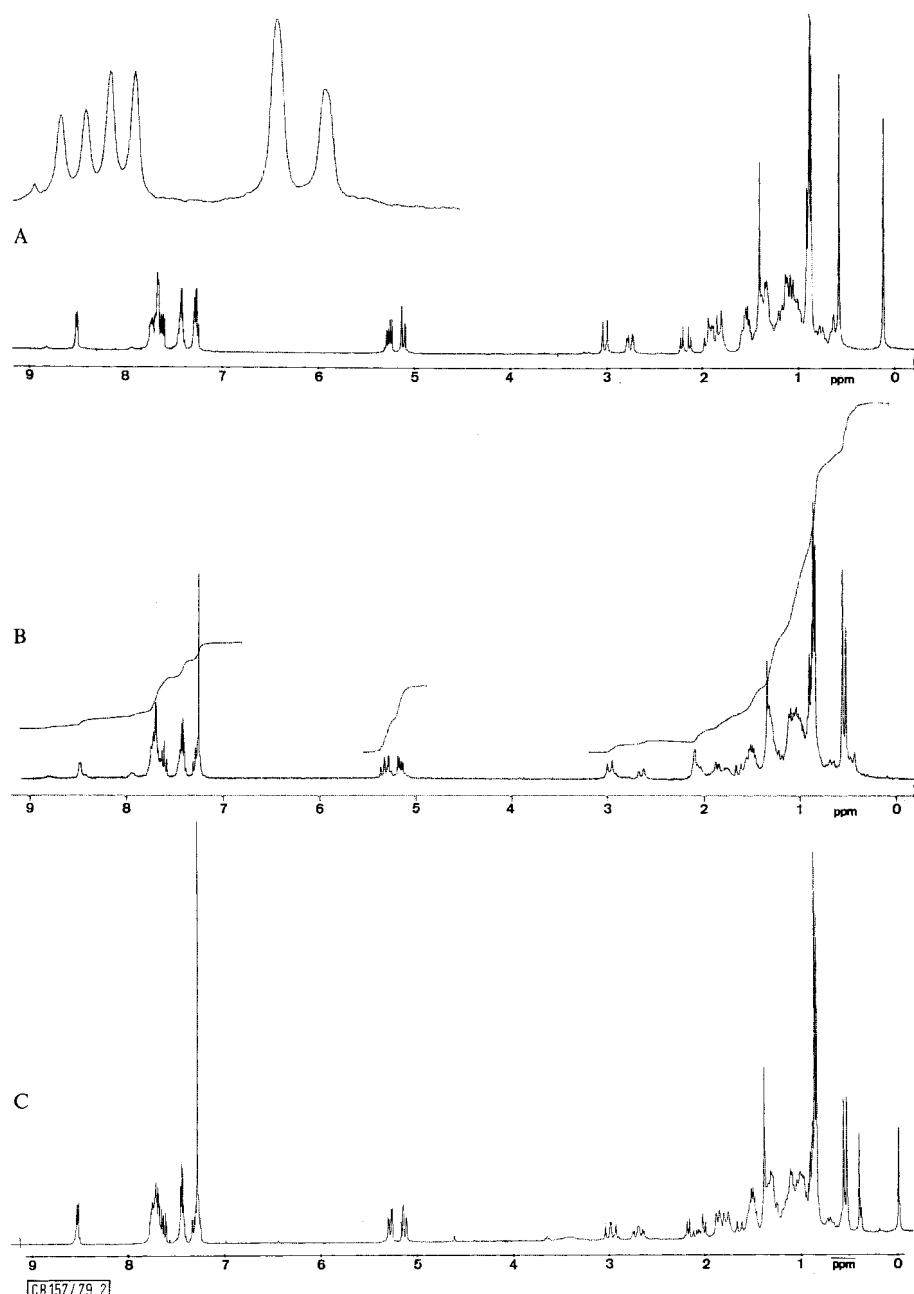
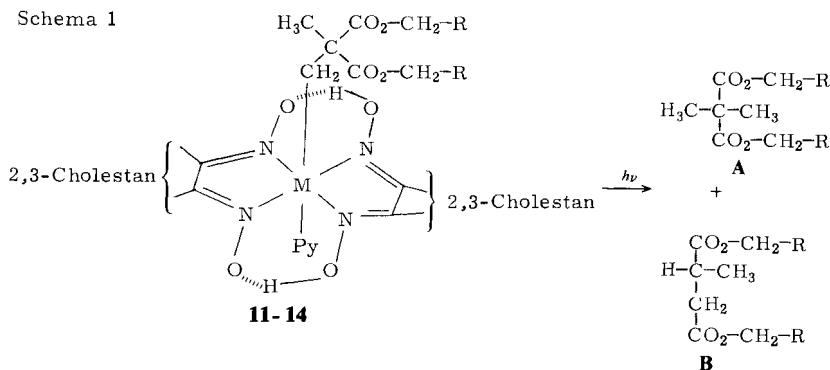


Abb. 2. ¹H-NMR-Spektren (360 MHz) von 2,2-Bis(2-naphthylmethoxycarbonyl)propyl-cholestano-cobaloximen **13a** (Spektrum A), **13b** (B) und **13c** (C) in CDCl₃ (CDCl₃: δ = 7.28)

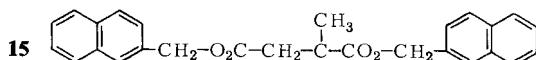
4. Photochemisch induzierte Umlagerung der Komplexe 11 – 14

Die je drei Diastereomeren der Komplexe **11 – 14** mit Methylmalonsäure-diester als axialem Ligand wurden getrennt und in Portionen von ≈ 15 mg in absol. Ethanol oder 2-Propanol unter anaeroben Bedingungen mit einer Quecksilber-Hochdrucklampe während 12 – 14 h bestrahlt. Nach dieser Zeit waren alle Co – C-Bindungen gespalten, und das Produktgemisch konnte gaschromatographisch oder hochdruckflüssigkeitschromatographisch analysiert werden. Wie aus Schema 1 ersichtlich ist, entstanden bei der Bestrahlung der Diastereomeren **11a**, **b** und **c** nur geringe Mengen (um 1 %) des Umlagerungsproduktes, 2-Methylbernsteinsäure-dimethylester. Viel höher lagen die Ausbeuten am jeweiligen Umlagerungsprodukt bei der Photolyse der Diastereomeren von **12**, **13** und **14**. Wegen der Schwerflüchtigkeit der Produkte wurde bei der Aufarbeitung dieser Ansätze die Hochdruckflüssigkeitschromatographie angewandt. Da die Ausbeuten bei der portionenweisen Umsetzung der Diastereomerentypen **a**, **b** und **c** in den einzelnen Ansätzen schwankten und keinen spezifischen Unterschied erkennen ließen, wurden die Produkte aus der Photolyse von insgesamt 186 mg **12a**, **12b** und **12c** vereinigt und durch präparative Hochdruckflüssigkeitschromatographie getrennt. Ebenso wurde mit den Produkten aus der Photolyse von insgesamt 130 mg **13a**, **13b** und **13c** und mit denjenigen aus der Photolyse von insgesamt 47 mg **14a**, **14b** und **14c** verfahren.

Schema 1



	M	R	Ausb. (%)	
			B	B
11	Co	H	a 0,7	
			b 1,3	
			c 0,9	
12	Co	C ₆ H ₅		20
13	Co	2-Naphthyl		23
14	Rh	2-Naphthyl		13



Diskussion

Die Resultate in Schema 1 zeigen, daß eine zunehmende Hydrophobie des axialen Methylmalonsäure-diester-Liganden in den Cholestano-cobaloximen eine Steigerung der Ausbeute an Umlagerungsprodukt **B** bewirkt. Dies stützt unsere Annahme, daß die

Umlagerung durch das zentrale Cobaltatom katalysiert wird und folglich ein möglichst langes Verweilen des photolytisch erzeugten Substrat-Radikals in der Ligandensphäre des Cobalts die Umlagerung begünstigt. Frühere Arbeiten machten es wahrscheinlich, daß in einem polaren Lösungsmittel zwischen dem Cholestangerüst und den aromatischen Ringen attraktive hydrophobe Wechselwirkungen auftreten⁸⁾. Dies sollte besonders auf der ungehinderten α -Seite des Cholestangerüstes der Fall sein. Nach diesen Überlegungen sollten innerhalb einer Serie der Diastereomerentyp **a** die beste, **c** mittelmäßige und **b** eher schlechtere Ausbeute an Umlagerungsprodukt geben. Im Falle des Cholestano-cobaloxims **11** erlauben die geringen Ausbeuten ($\approx 1\%$), keine diesbezüglichen Schlüsse zu ziehen. In den Serien **12**, **13** und **14** (Cholestano-rhodoxim) wurde eine solche Aufschlüsselung aus praktischen Gründen nicht durchgeführt.

Die Frage, ob bei der Umlagerung der diastereomeren Komplexe **13** der Methylbernsteinsäure-bis(2-naphthylmethylester) optisch aktiv anfällt, konnte mit Nein beantwortet werden. Weder beim Diester noch bei der nach deren Hydrolyse gewonnenen Methylbernsteinsäure konnte eine signifikante optische Aktivität nachgewiesen werden. Bei der enzymatischen Umsetzung von Ethylmalonyl-CoA, bei der eine bessere geometrische Fixierung des Substrates in der chiralen Umgebung zu erwarten ist, wurde auch nur eine partielle Stereospezifität beobachtet. Im Falle von **13** könnte die mangelnde Stereospezifität durch das Auftreten des achiralen Radikals **15** als Zwischenstufe erklärt werden. Die enantiotopen Flächen des radikalischen C-Atoms scheinen für die H-Abstraktion trotz chiraler Umgebung undifferenzierbar zu sein.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* für finanzielle Unterstützung und Herrn Professor Dr. Ing. *W. Heimann* (Universität Karlsruhe) und dem *Margarine-Institut (Hamburg)* für ein Stipendium (M.F.). Besonderen Dank schulden wir den Herren Professor Dr. *G. Snatzke*, Dr. *S. Antus* und Dr. *T. Szén* (Universität Bochum) für die Messung der CD-Spektren und Dr. *W. E. Hull* (Bruker Analytische Meßtechnik GmbH, Karlsruhe) für die Aufnahme der 270- und 360-MHz-¹H-NMR-Spektren.

Experimenteller Teil

Schmpp.: Glaskapillare im Apparat nach Tottoli, nicht korrigiert. – UV/Vis: Varian-Cary 14, Unicam SP 1800. – IR: Perkin-Elmer 421. – ¹H-NMR: Varian 60, Bruker WH-90, WH-270 und WH-360; TMS (0.0 ppm) oder Chloroform (7.2 ppm) als interner Standard; qua = Quadruplett, br. = breite unaufgelöste Signale. – ¹³C-NMR: Bruker WH-90 oder WH-360. – MS (70 eV): Varian-MAT-CG-5. – CD: Dichrograph MARK III, Jobin-Yvon. – Dünnschichtchromatographie (DC): Kieselgel 60-F-254-Fertigplatten von Merck, für analytische Zwecke; Kieselgel GF₂₅₄ (Typ 60), Merck, Plattengröße 20 × 20 cm, Schichtdicke 1 mm, 4 h bei 140 °C aktiviert, für präparative Zwecke. – Säulenchromatographie: Kieselgel 0.05–0.2 mm. – Hochdruckflüssigkeitschromatographie: Siemens S 100, Zeiss-Detektor PM2 DLC (absorp. 260 nm), Säule: Kieselgel, Druck 120 at. – Analytische Gaschromatographie: Perkin-Elmer 900; Säule: Phenylsilicon, Temp. 100 °C, Stickstoff als Träergas.

Cholestan-2,3-dion-2-oxim (2)⁶⁾: 0.204 g (5 milliäquivv.) Kalium (frisch geschnitten) wurden in 40 ml *tert*-Butylalkohol (über BaO und Natrium destilliert) unter Stickstoff bei Raumtemp. gerührt. Nach vollständiger Auflösung des Kaliums (ca. 1 h) wurde das Reaktionsgut mit 2.0 g (5 mmol) Cholestan-3-on in 30 ml *tert*-Butylalkohol versetzt und die gelb gewordene Lösung 0.5 h weitergerührt. Nach Zutropfen von 0.608 g (5 mmol) frisch destilliertem Isoamylnitrit in 30 ml *tert*-Butylalkohol wurde die nunmehr orange Lösung bei Raumtemp. 12 h weitergerührt, an-

schließend mit 300 ml Wasser versetzt, mit 5 % Salzsäure angesäuert und mit Ether extrahiert. Das gelbe Produkt wurde in Ethanol suspendiert, digeriert, der unlösliche, weiße Feststoff abfiltriert und i. Vak. getrocknet. Ausb. 1.20 g (60 %), Schmp. 261 – 263 °C (Lit.⁶) (80 %), 203 – 205 °C).

UV (Ether/Methanol = 4:1): $\lambda_{\text{max}} (\varepsilon) = 252 \text{ nm (552)}$. – IR (KBr): 2930, 1715, 1610, 1430, 1380, 1290, 970, 810 cm^{-1} . – ^{13}C -NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$, 75.46 MHz): $\delta = 12.18, 12.88, 18.88, 21.50, 22.72, 22.96, 24.02, 24.40, 28.19, 28.36, 28.67, 31.55, 35.05, 35.51, 35.98, 36.38, 38.73, 39.73, 39.99, 41.70, 42.71, 43.15, 53.80, 56.43$ (zwei C-Atome), 153.16 (C=NOH), 198.09 (C=O). – MS (70 eV, 195 °C): u. a. $m/e = 18$ (100 %), 43 (64), 55 (63), 81 (41), 95 (37), 260 (30), 314 (12), 384 (21), 398 (44), 399 (23), 400 (11), $\text{M}^+ 415$ (43).

$\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{NO}_2$ (415.6) Ber. C 78.00 H 10.84 N 3.37 Gef. C 78.08 H 11.12 N 3.32

Cholestan-2,3-dion-dioxim (3): Die Lösung von 1.20 g (2.9 mmol) **2** und 3.0 g (43 mmol) Hydroxylammoniumchlorid in 60 ml Methanol wurde bei 65 °C 0.5 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wurde der weiße Niederschlag abfiltriert, mit heißem Wasser und kaltem Methanol auf der Nutsche gewaschen und i. Hochvak. getrocknet. Ausb. 1.15 g (96 %); Schmp. 263 – 265 °C.

UV (Ether/Methanol = 4:1): $\lambda_{\text{max}} (\varepsilon) = 252 \text{ nm (568)}$. – IR (KBr): 2920, 1620, 1460, 1380, 1285, 1100, 975, 915 cm^{-1} . – ^1H -NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$, 360 MHz): $\delta = 0.52$ (s, 3H, CH_3 -18), 0.62 (s, 3H, CH_3 -19), 0.71 (d, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3 -26), 0.715 (d, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3 -27), 0.75 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3 -21), 0.75 – 1.5 (m, nicht interpretierbar), 1.55 (doppel-d, $J_1 = 13$, $J_2 = 3.6$ Hz, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.74 (d, $J = 18$ Hz, 1H, ax. 1-H), 1.85 (doppel-t, $J_1 = 13$ Hz, 1H), 2.00 (q, $J = 16.5$ Hz, 1H, ax. 4-H), 2.59 (q, $J_1 = 5.2$, $J_2 = 16.5$ Hz, äquat. 4-H), 2.88 (d, $J = 18$ Hz, 1H, äquat. 1-H). – MS (70 eV, 220 °C): u. a. $m/e = 43$ (64 %), 55 (67), 69 (42), 81 (43), 95 (42), 105 (26), 107 (27), 109 (21), 121 (26), 151 (15), 257 (55), 258 (35), 275 (17), 397 (19), 399 (25), 400 (10), 412 (78), 413 (54), 414 (28), 415 (15), $\text{M}^+ 430$ (100).

$\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_2$ (430.7) Ber. C 75.40 H 10.69 N 6.51 Gef. C 75.67 H 10.83 N 6.28

(Brommethyl)methylmalonsäure-dimethylester (6): Zu einer Lösung von 2.0 g (8 mmol) (Brommethyl)methylmalonsäuredichlorid (**5**)⁵) in 40 ml wasserfreiem Ether wurden 0.55 g (16 mmol) Methanol (über Magnesiumspäne dest.) und 1.4 g (17.5 mmol) wasserfreies Pyridin gegeben. Das Reaktionsgut wurde über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 50 ml Wasser trennte man die organische Phase ab, extrahierte die wäßr. dreimal mit Ether und wusch die vereinigten organischen Extrakte dreimal mit gesättigter wäßr. Natriumchloridlösung. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand im Kugelrohr bei 140 °C (10^{-2} Torr) destilliert. Ausb. 1.3 g (68 %) farbloses Öl.

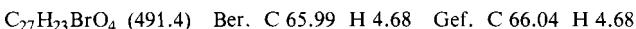
IR (CHCl_3): 3010, 2950, 1730, 1450, 1430, 1380, 1290, 1260, 1240, 1165, 1110, 890 cm^{-1} . – ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 1.58$ (s, 3H), 3.77 (s, 8H, $\text{CO}_2\text{CH}_3 + \text{CH}_2\text{Br}$). – MS (70 eV, 120 °C): $\text{M}^+ m/e = 239/240$.

(Brommethyl)methylmalonsäure-dibenzylester (7): Aus 2.0 g (8 mmol) **5**) und 1.75 g (16 mmol) absolut. Benzylalkohol analog wie **6** hergestellt. Der nach der Aufarbeitung erhaltene ölige Rückstand wurde an 100 g Kieselgel mit Methylenchlorid als Eluiermittel chromatographiert. Anschließend wurde im Kugelrohr bei 200 °C (10^{-2} Torr) destilliert. Ausb. 0.93 g (30 %) zähes Öl.

UV (Ethanol): $\lambda_{\text{max}} (\varepsilon) = 255 \text{ nm (220)}$. – IR (Film): 3030, 1730, 1500, 1450, 1380, 1280, 1255, 1225, 1165, 1105, 905, 745 cm^{-1} . – ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 1.62$ (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 5.16 (m, 4H), 7.20 (m, 10H). – MS (70 eV, 50 °C): u. a. $m/e = 91$ (100), 107 (50), 137 (6), 193/195 (2/2), 299/301 (2/2), 390/391 (1/1).

(Brommethyl)methylmalonsäure-bis(2-naphthylmethylester) (8): Aus 1.25 g (5 mmol) **5⁵⁾** und 1.70 g (10 mmol) 2-Naphthalinmethanol (Schmp. 79 °C) analog wie **6** und **7** hergestellt. Der nach der Aufarbeitung erhaltene halbkristalline Rückstand wurde an 100 g Kieselgel mit Methylenchlorid als Eluiermittel chromatographiert. Anschließend wurde aus Ethanol (95 proz.) umkristallisiert. Ausb. 1.55 g (63 %) farblose Kristalle, Schmp. 95–97 °C.

UV (CHCl₃): λ_{max} (ε) = 280 (11 800). – IR (CHCl₃): 3005, 1735, 1450, 1375, 1280, 1160, 1100, 1060, 850, 810 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.60 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 5.26 (m, 4H), 7.26 (qua, J_1 = 8.4, J_2 = 1.84 Hz, 2H), 7.46 (m, 4H), 7.70 (m, 8H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 19.76 (CH₃), 35.60 (CH₂Br), 55.43 (quartäres C), 67.84 (CH₂, benzylisch), 125.66–133.19 (10 Signale für Naphthyl-C-Atome), 169.39 (2 C=O). – MS (70 eV, 130 °C): u. a. *m/e* = 115 (30), 140 (9), 141 (100), 142 (33), 158 (90), 159 (23), 280/281 (7/3), 349/351 (3/3), 491/493 (8/8).

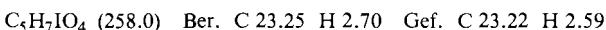


(Iodmethyl)methylmalonsäure-di-tert-butylester: Zu einer Suspension von 2.4 g (0.1 mol) Natriumhydrid in 100 ml absol. Benzol und 25 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT) wurde unter Kühlung mit dem Eisbad innerhalb von 15 min die Lösung von 11 g (0.047 mol) Methylmalonsäure-di-tert-butylester in 50 ml Benzol getropft. Nach Beendigung der Gasentwicklung wurde das Gemisch 3 h unter Rückfluß erhitzt, anschließend auf 25 °C abgekühlt, die Lösung unter Argon mit Hilfe eines Teflonschlauches vom überschüssigen NaH dekantiert und direkt in eine siedende Lösung von 120 g (0.45 mol) Methyleniodid in 40 ml Benzol und 10 ml HMPT geleitet. Nach 3 h Rückflußerhitzen wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemp. gekühlt, mit 300 ml Wasser versetzt und aufgearbeitet⁵⁾. Ausb. 7.4 g (42 %) farbloses Öl, Sdp. 98–100 °C/3 × 10⁻² Torr.

IR (Film): 2970, 2930, 1725, 1450, 1390, 1365, 1290, 1245, 1135, 1100, 925, 840, 730 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.40 (s, 3H), 1.48 (s, 18H), 3.52 (s, 2H).

(Iodmethyl)methylmalonsäure: Die Lösung von 7.0 g (19 mmol) (Iodmethyl)methylmalonsäure-di-tert-butylester in 50 ml Trifluoressigsäure wurde 12 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Entfernen der Trifluoressigsäure im Rotationsverdampfer wurde der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen. Bei –20 °C ließ man auskristallisieren. Ausb. 2.66 g (55 %), Schmp. 120–122 °C.

IR (CHCl₃): 3040, 1720, 1455, 1400, 1270, 1190, 1110, 1035, 900, 800 cm⁻¹. – ¹H-NMR (D₂O): δ = 1.55 (s, 3H), 3.65 (s, 2H).

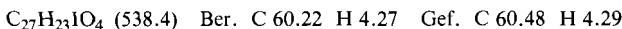


(Iodmethyl)methylmalonsäure-bis(2-naphthylmethylester): Die Lösung von 2.5 g (9.7 mmol) (Iodmethyl)methylmalonsäure in 50 ml absol. Ether wurde nach Zugabe von 5.0 g (24 mmol) frisch hergestelltem Phosphorpentachlorid⁹⁾ 12 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer wurde der Rückstand i. Vak. destilliert. Ausb. 2.6 g (91.2 %) farbloses stark riechendes Öl, Sdp. 66 °C/3 Torr.

IR (Film): 1795, 1770, 1450, 1380, 1205, 1040, 970, 925, 850, 805 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.82 (s, 3H), 3.76 (s, 2H).

Die Lösung von 2.4 g (8 mmol) (Iodmethyl)methylmalonsäuredichlorid in 20 ml absol. Ether wurde mit 2.6 g (16 mmol) 2-Naphthalinmethanol (Schmp. 79 °C) in 30 ml absol. Ether versetzt und 10 min gerührt. Nach Zugabe von 1.3 g (16 mmol) Pyridin wurde 24 h bei Raumtemp. weitergerührt. Die Aufarbeitung erfolgte wie für **8**. Ausb. 1.2 g (60 %) farblose Kristalle aus 95 proz. Ethanol; Schmp. 86–87 °C.

UV (CHCl₃): λ_{max} (ε) = 275 (11 500). – IR (CHCl₃): 3000, 1715, 1640, 1505, 1450, 1310, 1290, 1160, 1005, 940, 850, 810 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.63 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 5.28 (m, 4H), 7.26 (qua, J = 1.8 Hz, 2H), 7.46 (m, 4H), 7.70 (m, 8H). – MS (70 eV, 140 °C): u. a. *m/e* = 140 (12), 141 (100), 142 (45), 157 (84), 269 (5), 280 (10), 398 (3), M⁺ 538 (42).



Synthese der Cobaloxime 9 – 13^{5,10}

Isomere von Chlorobis(cholestan-2,3-dion-dioximato-N,N')(pyridin)cobalt (= *Chlorcobaloxime 9a – c*): Bei 65 °C wurden zu einer Suspension von 172 mg (0.4 mmol) 3 in 40 ml absol. Methanol portionsweise 48 mg (0.2 mmol) $\text{CoCl}_2 \cdot 6 \text{ H}_2\text{O}$ (Merck, puriss.) in 20 ml absol. Methanol gegeben. Nach 15 min Rühren der braunen Lösung bei 65 °C wurden 40 μl (0.5 mmol) absol. Pyridin zugefügt, das Reaktionsgut wurde nach 5 min auf Raumtemp. abgekühlt und während 1 h Luft durchgeleitet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer wurde der grünbraune Rückstand in Methylenechlorid aufgenommen und die resultierende Lösung vom Ungelösten abfiltriert. Analytische DC (Kieselgel; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/2\text{-Propanol}/\text{Pyridin} = 96:3:1$) zeigte drei Hauptprodukte. Ihre Trennung erfolgte durch wiederholte PSC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexan}/2\text{-Propanol}/\text{Pyridin} = 60:30:3:1$). Umkristallisation aus Methylenechlorid/Hexan gab die reinen Diastereomeren 9a, b und c als durchsichtige braune Kristalle. Gesamtausb. 144 mg (70%). – UV (Chloroform): $\lambda_{\text{max}} (\epsilon) = 235 \text{ nm}$ (19 300).

$\text{C}_{59}\text{H}_{95}\text{ClCoN}_5\text{O}_4$ (1032.8) Ber. C 68.50 H 9.33 N 6.80 Gef. C 68.09 H 9.64 N 6.67

Diastereomeres 9a: $R_F = 0.61$ (Kieselgel; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/2\text{-Propanol}/\text{Pyridin} = 96:3:1$), Ausb. 36 mg (25 % der Gesamtmenge). – IR (CHCl_3): 2930, 2870, 1565, 1555, 1465, 1300, 1230, 1070, 1040 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): $\delta = 0.34$ (s, 6 H, CH_3 -19), 0.62 (s, 6 H, CH_3 -18), 0.855 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 12 H, CH_3 -26/27), 0.91 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 6 H, CH_3 -21), 1 – 2 mehrere nichtaufgelöste Multipletts, 2.25 (qua, $J_1 = 12$, $J_2 = 19 \text{ Hz}$, 2 H, ax. 4-H), 2.30 (d, $J = 18 \text{ Hz}$, 2 H, ax. 1-H), 3.18 (qua, $J_1 = 5$, $J_2 = 19 \text{ Hz}$, 2 H, äquat. 4-H), 3.28 (d, $J = 18 \text{ Hz}$, 2 H, äquat. 1-H), 7.20 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2 H, meta-H v. Pyridin), 7.66 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1 H, para-H), 8.23 (d, $J = 5 \text{ Hz}$, 2 H, ortho-H).

Diastereomeres 9b: $R_F = 0.66$ (obiges System), Ausb. 50 mg (34.7 % der Gesamtmenge). – IR (CHCl_3): 2940, 2860, 1605, 1550, 1450, 1380, 1295, 1220, 1070, 1040, 985 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): $\delta = 0.65$, (s, 6 H, CH_3 -18), 0.77 (s, 6 H, CH_3 -19), 0.845 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 12 H, CH_3 -26/27), 0.88 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 6 H, CH_3 -21), 1 – 2 mehrere nichtaufgelöste Multipletts, 1.99 (d, $J = 18 \text{ Hz}$, 2 H, ax. 1-H), 2.53 (qua, $J_1 = 12.5$, $J_2 = 20 \text{ Hz}$, 2 H, ax. 4-H), 2.91 (qua, $J_1 = 6$, $J_2 = 20 \text{ Hz}$, 2 H, äquat. 4-H), 3.41 (d, $J = 18 \text{ Hz}$, 2 H, äquat. 1-H), 7.19 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2 H, meta-H v. Pyridin), 7.66 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1 H, para-H), 8.24 (d, $J = 5 \text{ Hz}$, 2 H, ortho-H).

Diastereomeres 9c: $R_F = 0.56$ (obiges System), Ausb. 58 mg (40.3 % der Gesamtmenge). – IR (CHCl_3): 2930, 1610, 1510, 1455, 1360, 1335, 1300, 1280, 1250, 1070, 1035 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): $\delta = 0.32$ (s, 3 H, CH_3 -19 „unten“), 0.61 (s, 3 H, CH_3 -18), 0.66 (s, 3 H, CH_3 -18), 0.81 (s, 3 H, CH_3 -19 „oben“), 0.87 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 12 H, CH_3 -26/27), 0.915 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 6 H, CH_3 -21), 1 – 2 mehrere nichtaufgelöste Multipletts, 2.025 (d, $J = 17 \text{ Hz}$, 1 H, ax. 1-H), 2.24 (qua, $J_1 = 13$, $J_2 = 18 \text{ Hz}$, 1 H, ax. 4-H), 2.30 (d, $J = 19 \text{ Hz}$, 1 H, ax. 1-H), 2.58 (qua, $J_1 = 12$, $J_2 = 19 \text{ Hz}$, 1 H, ax. 4-H), 2.98 (qua, $J_1 = 5$, $J_2 = 20 \text{ Hz}$, 1 H, äquat. 4-H), 3.19 (qua, $J_1 = 5$, $J_2 = 20 \text{ Hz}$, 1 H, äquat. 4-H), 3.27 (d, $J = 18 \text{ Hz}$, 1 H, äquat. 1-H), 3.54 (d, $J = 18 \text{ Hz}$, 1 H, äquat. 1-H), 7.19 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2 H, meta-H v. Pyridin), 7.66 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1 H, para-H), 8.24 (d, $J = 5 \text{ Hz}$, 2 H, ortho-H).

Isomere von Bis(cholestan-2,3-dion-dioximato-N,N')methyl(pyridin)cobalt: (= *Methylcobaloxime 10a – c*): Eine Suspension von 860 mg (2 mmol) 3 in 60 ml absol. Ethanol (Roth, 99.85 proz.) wurde bei 65 °C mit einer Lösung von 238 mg (1 mmol) $\text{CoCl}_2 \cdot 6 \text{ H}_2\text{O}$ (Merck) im selben Lösungsmittel versetzt. Nach 15 min Rühren bei 65 °C wurden 20 ml 0.1 M ethanolische KOH-Lösung und nach weiteren 10 min 80 μl (1 mmol) Pyridin zugegeben. Bei Raumtemp. und unter Stickstoff wurden nochmals 10 ml 0.1 M ethanolische KOH-Lösung und 120 mg (3 mmol) NaBH_4 (aus Diglym umkristallisiert¹¹⁾) zugefügt. Nach Rühren während 0.5 h wurde die nun grünschwarze Lösung bei Raumtemp. mit 300 mg (2 mmol) Methyliodid versetzt (Farbumschlag nach orangef!) und nach weiterem halbstdg. Röhren das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt.

Die Lösung des in Methylenchlorid aufgenommenen Rückstands wurde durch eine Kieselgelsäule filtriert und das Filtrat an Kieselgelplatten mehrmals chromatographiert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Essigester}/\text{Pyridin} = 95:4:1$). Umkristallisation der drei Diastereomeren aus Methylenchlorid/Hexan gab durchsichtige goldbraune Nadeln von **10a**, **b** und **c**. Gesamtausb. 182 mg (18%). – UV (Ethanol): $\lambda_{\text{max}} (\epsilon)$ 225 nm (12400) und 455 nm (840).

$\text{C}_{60}\text{H}_{98}\text{CoN}_5\text{O}_4$ (1012.4) Ber. C 71.14 H 9.78 N 6.91 Gef. C 71.38 H 10.40 N 6.85

Diastereomeres 10a: $R_F = 0.42$ (Kieselgel; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Essigester}/\text{Pyridin} = 95:4:1$), Ausb. 70 mg (39% der Gesamtmenge). – IR (CHCl_3): 2940, 2860, 1600, 1550, 1445, 1375, 1290, 1220, 1035, 920, 785, 690 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): $\delta = 0.30$ (s, 6H, CH_3 -19), 0.58 (s, 6H, CH_3 -18), 0.837 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, CH_3 -26/27), 0.843 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, CH_3 -27/26), 0.86 (s, 3H, CoCH_3), 0.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H, CH_3 -21), 1 – 2 mehrere nichtaufgelöste Multipletts, 1.938 (d, $J = 18$ Hz, 2H, ax. 1-H), 1.995 (qua, $J_1 = 12.6$, $J_2 = 19$ Hz, 2H, ax. 4-H), 2.87 (qua, $J_1 = 5.4$, $J_2 = 19$ Hz, 2H, äquat. 4-H), 3.07 (d, $J = 18$ Hz, 2H, äquat. 1-H), 7.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, *meta*-H v. Pyridin), 7.70 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, *para*-H), 8.55 (d, $J = 5$ Hz, 2H, *ortho*-H). – CD ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 1.3110:5.6150$ [Gew./Gew.], $c = 0.00841$): $\Delta\epsilon$ (nm) = +1.016 (404), –0.420 (357), –0.613 (325), +0.639 (270).

Diastereomeres 10b: $R_F = 0.54$ (System wie für **10a**), Ausb. 57 mg (31% der Gesamtmenge). – IR (CHCl_3): 2930, 2860, 1600, 1555, 1465, 1445, 1380, 1330, 1295, 1225, 1150, 1065, 1035, 920, 785 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): $\delta = 0.62$ (s, 6H, CH_3 -18), 0.73 (s, 6H, CH_3 -19), 0.837 (d, $J = 7$ Hz, 6H, CH_3 -26/27), 0.843 (d, $J = 7$ Hz, 6H, CH_3 -27/26), 0.848 (s, 3H, CoCH_3), 0.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H, CH_3 -21), 1 – 1.7 mehrere nichtaufgelöste Multipletts, 1.74 (d, $J = 18$ Hz, 2H, ax. 1-H), 1.975 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 2.22 (qua, $J_1 = 12$, $J_2 = 20$ Hz, 2H, ax. 4-H), 2.71 (qua, $J_1 = 5.4$, $J_2 = 20$ Hz, 2H, äquat. 4-H), 3.22 (d, $J = 18$ Hz, 2H, äquat. 1-H), 7.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, *meta*-H v. Pyridin), 7.71 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, *para*-H), 8.60 (d, $J = 5$ Hz, 2H, *ortho*-H). – CD ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Ethanol} = 1.6245:3.6252$ [Gew./Gew.], $c = 0.02754$): $\Delta\epsilon$ (nm) = +0.813 (510), –0.813 (450), +2.124 (405), –1.599 (365), –0.500 (342), –1.285 (319).

Diastereomeres 10c: $R_F = 0.35$ (System wie für **10a**). Ausb. 55 mg (30% der Gesamtmenge). – IR (CHCl_3): 2940, 2870, 1600, 1550, 1445, 1330, 1295, 1225, 1150, 1035, 920, 750 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): $\delta = 0.24$ (s, 3H, CH_3 -19), 0.58 (s, 3H, CH_3 -18), 0.64 (s, 3H, CH_3 -18), 0.75 (s, 3H, CH_3 -19), 0.838 (d, $J = 7$ Hz, 6H, CH_3 -26/27), 0.843 (d, $J = 7$ Hz, 6H, CH_3 -27/26), 0.87 (s, 3H, CoCH_3), 0.883 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH_3 -21), 0.888 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH_3 -21), 1 – 2 mehrere nichtaufgelöste Multipletts, 1.77 (d, $J = 20$ Hz, 1H, ax. 1-H), 1.927 (d, $J = 18$ Hz, 1H, ax. 1-H), 1.975 (qua, $J_1 = 12.5$, $J_2 = 20$ Hz, 1H, ax. 4-H), 2.22 (qua, $J_1 = 12.5$, $J_2 = 20$ Hz, 1H, ax. 4-H), 2.74 (qua, $J_1 = 5.4$, $J_2 = 20$ Hz, 1H, äquat. 4-H), 2.86 (qua, $J_1 = 5.4$, $J_2 = 19$ Hz, 1H, äquat. 4-H), 3.04 (d, $J = 18$ Hz, 1H, äquat. 1-H), 3.21 (d, $J = 18$ Hz, 1H, äquat. 1-H), 7.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, *meta*-H v. Pyridin), 7.71 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, *para*-H), 8.60 (d, $J = 5$ Hz, 2H, *ortho*-H). – CD ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Ethanol} = 2.0300:3.4412$ [Gew./Gew.], $c = 0.02294$): $\Delta\epsilon$ (nm) = +0.754 (520), –1.716 (450), +0.942 (405), –1.151 (367), +0.251 (336), –0.209 (317).

*Isomere von [2,2-Bis(methoxycarbonyl)propyl]bis(cholestan-2,3-dion-dioximato-*N,N'*)(pyridin)cobalt (= [2,2-Bis(methoxycarbonyl)propyl]cobaloxime **11a** – **c**):* Ausgehend von 860 mg (2 mmol) **3** und 238 mg (1 mmol) $\text{CoCl}_2 \cdot 6 \text{ H}_2\text{O}$ analog hergestellt wie die Methylcobaloxime **10**. Nach der Reduktion zu Cobal(I)-oxim wurde anstelle von Methyliodid eine Lösung von 240 mg (1 mmol) (Brommethyl)methylmalonsäure-dimethylester (**6**) in 10 ml absol. Ethanol zugegeben. Die Trennung der diastereomeren Produkte erfolgte ebenfalls analog wie für die Methylcobaloxime. Gesamtausb. an kristallinem **11a**, **b** und **c** 171 mg (14.8%). – UV (Ether): $\lambda_{\text{max}} (\epsilon)$ 250 nm (20800) und 445 nm (500).

$\text{C}_{66}\text{H}_{106}\text{CoN}_5\text{O}_8$ (1156.5) Ber. C 68.51 H 9.26 N 6.05 Gef. C 68.36 H 9.92 N 6.00

Diastereomeres 11a: $R_F = 0.41$ (Kieselgel; CH_2Cl_2 /Essigester/Pyridin = 95:4:1), Ausb. 53 mg (31 % der Gesamtmenge). – IR (KBr): 2920, 2850, 1725, 1600, 1550, 1440, 1375, 1330, 1295, 1230, 1205, 1145, 1085, 1040, 985, 930, 890, 755 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): $\delta = 0.07$ (s, 6H, CH_3 -19), 0.53 (s, 6H, CH_3 -18), 0.797 (d, $J = 7.5$ Hz, 6H, CH_3 -26/27), 0.804 (d, $J = 7.5$ Hz, 6H, CH_3 -27/26), 0.838 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H, CH_3 -21), 1.25 (s, 3H, $\text{CoCC}-\text{CH}_3$), 1–2 mehrere nichtaufgelöste Multipletts, 1.887 (d, $J = 17.5$ Hz, 2H, ax. 1-H), AB-Signal ($\delta_A = 2.014$, $\delta_B = 1.931$, $J = 11.8$ Hz, 2H, CoCH_2), 2.78 (qua, $J_1 = 5$, $J_2 = 10$ Hz, 2H, äquat. 4-H), 3.01 (d, $J = 1.75$ Hz, 2H äquat. 1-H), 3.56 (s, 6H, CO_2CH_3), 7.22 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, *meta*-H v. Pyridin), 7.63 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, *para*-H), 8.46 (d, $J = 5$ Hz, 2H, *ortho*-H). – CD (CH_2Cl_2 /Ethanol = 1.7572:6.0247 [Gew./Gew.], $c = 0.02191$): $\Delta\epsilon$ (nm) = +1.612 (410), -0.996 (325).

Diastereomeres 11b: $R_F = 0.44$ (System wie für 11a), Ausb. 58 mg (34 % der Gesamtmenge). – IR (KBr): 2940, 2860, 1725, 1600, 1550, 1445, 1380, 1330, 1295, 1230, 1145, 1085, 1040, 985, 930, 755 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): $\delta = 0.60$ (s, 6H, CH_3 -18), 0.806 (d, $J = 6$ Hz, 6H, CH_3 -26/27), 0.809 (s, 6H, CH_3 -19), 0.810 (d, $J = 6$ Hz, 6H, CH_3 -27/26), 0.85 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H, CH_3 -21), 1.21 (s, 3H, $\text{CoCC}-\text{CH}_3$), 1–2 mehrere nichtaufgelöste Multipletts, 1.678 (d, $J = 18.4$ Hz, 2H, ax. 1-H), 1.897 (d, $J = 12$ Hz, 2H), AB-Signal ($\delta_A = 2.014$, $\delta_B = 1.986$, $J = 10$ Hz, CoCH_2), 2.19 (qua, $J_1 = 13$, $J_2 = 19$ Hz, 2H, ax. 4-H), 2.67 (qua, $J_1 = 5$, $J_2 = 20$ Hz, 2H, äquat. 4-H), 3.11 (d, $J = 18.4$ Hz, 2H, äquat. 1-H), 3.623 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.625 (s, 3H, CO_2CH_3), 7.23 (t, $J = 7.2$ Hz, *meta*-H v. Pyridin), 7.66 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, *para*-H), 8.46 (d, $J = 5$ Hz, 2H, *ortho*-H). – CD (CH_2Cl_2 /Ethanol = 1.8735:4.4968 [Gew./Gew.], $c = 0.01521$): $\Delta\epsilon$ (nm) = +0.203 (515), -0.070 (457), +0.616 (410), +0.546 (349).

Diastereomeres 11c: $R_F = 0.35$ (System wie für 11a), Ausb. 61 mg (35 % der Gesamtmenge). – IR (KBr): 2920, 2860, 1725, 1600, 1550, 1460, 1445, 1380, 1330, 1295, 1230, 1210, 1145, 1085, 1040, 985, 925, 895, 755 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): $\delta = -0.02$ (s, 3H, CH_3 -19), 0.52 (s, 3H, CH_3 -18), 0.58 (s, 3H, CH_3 -18'), 0.76 (s, 3H, CH_3 -19'), 0.792 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H, CH_3 -26/27), 0.794 (d, $J = 7$ Hz, 6H, CH_3 -27/26), 0.826 (d, $J = 6$ Hz, 3H, CH_3 -21), 0.834 (d, $J = 6$ Hz, 3H, CH_3 -21'), 1.24 (s, 3H, $\text{CoCC}-\text{CH}_3$), 1–2 mehrere nichtaufgelöste Multipletts, 1.707 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H, ax. 1-H), AB-Signal ($\delta_A = 1.981$, $\delta_B = 1.921$, $J = 9.2$ Hz, 2H, CoCH_2), 2.22 (qua, $J_1 = 11.25$, $J_2 = 19$ Hz, 1H, ax. 4-H), 2.686 (qua, $J_1 = 4$, $J_2 = 19$ Hz, 1H, äquat. 4'-H), 2.743 (qua, $J_1 = 5$, $J_2 = 20$ Hz, 1H, äquat. 4-H), 2.95 (d, $J = 18.7$ Hz, 1H, äquat. 1-H), 3.15 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H, äquat. 1'-H), 3.549 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.554 (s, 3H, CO_2CH_3 '), 7.23 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, *meta*-H v. Pyridin), 7.64 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, *para*-H), 8.48 (d, $J = 5$ Hz, 2H, *ortho*-H). – CD (CH_2Cl_2 /Ethanol = 1.6169:3.9457 [Gew./Gew.], $c = 0.02576$): $\Delta\epsilon$ (nm) = +0.407 (535), -1.241 (455), +0.439 (405), +1.059 (340).

Isomere von [2,2-Bis(benzyloxycarbonyl)propyl]bis(cholestan-2,3-dion-dioximato-*N,N'*)(pyridin)cobalt (= [2,2-Bis(benzyloxycarbonyl)propyl]cobaloxime 12a–c): Ausgehend von 860 mg (2 mmol) 3 und 238 mg (1 mmol) $\text{CoCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ analog hergestellt wie die Methylcobaloxime 10. Nach der Reduktion zu Cobal(I)-oxim wurde anstelle von Methyljodid eine Lösung von 400 mg (1 mmol) (Brommethyl)methylmalonsäure-dibenzylester (7) in 10 ml absol. Ethanol zugegeben. Die Trennung der diastereomeren Produkte erfolgte durch mehrmalige PSC (Kieselgelplatten, CH_2Cl_2 /Essigester/Pyridin = 96:3:1), die Umkristallisation der Diastereomeren durch Lösen der Substanz in einer kleinen Menge Methylchlorid und Versetzen der Lösung mit Hexan, so daß noch keine Trübung eintrat. Daraufhin wurden die Lösungen in einen Exsikkator gestellt, in dem in einem offenen Becherglas Pentan stand. Bei -20°C kristallisierten die Diastereomeren nach mehreren Tagen in orangefarbenen Nadeln. Gesamtausb. an kristallinem 12a, b und c 235 mg (18 %). – UV (CHCl_3): λ_{max} (ϵ) 245 nm (15250) und 445 nm (200).

$\text{C}_{78}\text{H}_{114}\text{CoN}_5\text{O}_8$ (1308.7) Ber. C 71.56 H 8.59 N 5.35 Gef. C 71.55 H 8.98 N 5.23

Diastereomeres 12a: $R_F = 0.39$ (Kieselgel; CH_2Cl_2 /Essigester/Pyridin = 96:3:1), Ausb. 88 mg (37.4 % der Gesamtmenge). – IR (CHCl_3): 2920, 2850, 1720, 1600, 1550, 1460, 1445, 1375, 1335, 1225, 1195, 1085, 1035, 920, 790 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): $\delta = 0.13$ (s, 6H, CH_3 -19), 0.566 (s, 6H, CH_3 -18), 0.854 (d, $J = 7$ Hz, 6H, CH_3 -26/27), 0.860 (d, $J = 7$ Hz, 6H, CH_3 -27/26), 0.898 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H, CH_3 -21), 1 – 2 mehrere nichtaufgelöste Multipletts, 1.351 (s, 3H, $\text{CoCC} - \text{CH}_3$), 1.855 (d, $J = 17.8$ Hz, 2H, ax. 1-H), 1.951 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), AB-Signal ($\delta_A = 2.111$, $\delta_B = 2.054$, $J = 9.2$ Hz, 2H, CoCH_2), 2.756 (qua, $J_1 = 5.4$, $J_2 = 19.6$ Hz, 2H, äquat. 4-H), 3.015 (d, $J = 17.8$ Hz, 2H, äquat. 1-H), AB-Signal ($\delta_A = 5.083$, $\delta_B = 4.924$, $J = 13$ Hz, 2H, CH_2 , benzylisch), AB-Signal ($\delta_A = 5.089$, $\delta_B = 4.924$, $J = 13$ Hz, 2H, CH_2 , benzylisch), 7.23 (m, 10H, Phenyl), 7.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, *meta*-H v. Pyridin), 7.67 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, *para*-H), 8.50 (d, $J = 5$ Hz, 2H, *ortho*-H). – CD (Acetonitril/ CHCl_3 = 5.8155:0.7681 [Gew./Gew.], $c = 0.0198$): $\Delta\epsilon$ (nm) = +0.379 (495), –0.330 (432), +0.742 (332), +1.067 (250), –1.470 (230).

Diastereomeres 12b: $R_F = 0.36$ (System wie für 12a), Ausb. 42 mg (18 % der Gesamtmenge). – IR (CHCl_3): 2930, 2860, 1720, 1600, 1550, 1495, 1465, 1445, 1375, 1330, 1295, 1225, 1190, 1085, 1065, 1045, 925, 690 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): $\delta = 0.624$ (s, 6H, CH_3 -18), 0.706 (s, 6H, CH_3 -19), 0.839 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H, CH_3 -26/27), 0.844 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, CH_3 -27/26), 0.886 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H, CH_3 -21), 1.276 (s, 3H, $\text{CoCC} - \text{CH}_3$), 1 – 2 mehrere nichtaufgelöste Multipletts, 1.679 (d, $J = 18$ Hz, 2H, ax. 1-H), 2.050 (qua, $J_1 = 9.3$, $J_2 = 19.6$ Hz, 2H, ax. 4-H), AB-Signal ($\delta_A = 2.123$, $\delta_B = 2.075$, $J = 12.4$ Hz, 2H, CoCH_2), 2.658 (qua, $J_1 = 5.4$, $J_2 = 19.5$ Hz, 2H, äquat. 4-H), 3.065 (d, $J = 18$ Hz, 2H, äquat. 1-H), AB-Signal ($\delta_A = 5.139$, $\delta_B = 4.984$, $J = 12.6$ Hz, 2H, CH_2 , benzylisch), AB-Signal ($\delta_A = 5.151$, $\delta_B = 4.996$, $J = 12.1$ Hz, 2H, CH_2 , benzylisch), 7.25 (m, 10H, Phenyl), 7.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, *meta*-H v. Pyridin), 7.67 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, *para*-H), 8.47 (d, $J = 5$ Hz, 2H, *ortho*-H). – CD (Acetonitril/ CHCl_3 = 7.4890:0.3530 [Gew./Gew.], $c = 0.0322$): $\Delta\epsilon$ (nm) = +0.338 (485), +0.631 (395), –0.581 (320), +0.450 (263), –2.600 (235).

Diastereomeres 12c: $R_F = 0.22$ (System wie für 12a), Ausb. 105 mg (44.6 % der Gesamtmenge). – IR (CHCl_3): 2930, 2860, 1720, 1600, 1550, 1490, 1460, 1445, 1375, 1330, 1295, 1225, 1190, 1085, 1035, 985, 925, 690 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): $\delta = 0.00$ (s, 3H, CH_3 -19), 0.554 (s, 3H, CH_3 -18), 0.634 (s, 3H, CH_3 -18'), 0.656 (s, 3H, CH_3 -19'), 0.840 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H, CH_3 -26/27), 0.845 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, CH_3 -27/26), 0.875 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH_3 -21), 0.893 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH_3 -21'), 1.335 (s, 3H, $\text{CoCC} - \text{CH}_3$), 1 – 2 mehrere nichtaufgelöste Multipletts, 1.725 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H, ax. 1-H), 1.800 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H, ax. 1'-H), AB-Signal ($\delta_A = 2.086$ Hz, $\delta_B = 2.017$ Hz, $J = 9.4$ Hz, 2H, CoCH_2), 2.141 (qua, $J_1 = 11$, $J_2 = 19.5$ Hz, 1H, ax. 4-H), 2.698 (qua, $J_1 = 4.8$, $J_2 = 19$ Hz, 1H, äquat. 4-H), 2.725 (qua, $J_1 = 5.4$, $J_2 = 19.5$ Hz, 1H, äquat. 4'-H), 2.966 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H, äquat. 1-H), 3.129 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H, äquat. 1'-H), AB-Signal ($\delta_A = 5.082$, $\delta_B = 4.941$, $J = 12.4$ Hz, 2H, CH_2 , benzylisch), AB-Signal ($\delta_A = 5.095$, $\delta_B = 4.950$, $J = 12.8$ Hz, 2H, CH_2 , benzylisch), 7.24 (m, 10H, Phenyl), 7.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, *meta*-H v. Pyridin), 7.67 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, *para*-H), 8.50 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H, *ortho*-H). – CD (Acetonitril, $c = 0.0365$): $\Delta\epsilon$ (nm) = +0.379 (490), –0.208 (437), +0.742 (395), –0.789 (307), +0.596 (255), –2.782 (225).

Isomere von [2,2-Bis(2-naphthylmethoxycarbonyl)propyl]bis(cholestan-2,3-dion-dioximate-N,N')(pyridin)cobalt (= [2,2-Bis(2-naphthylmethoxycarbonyl)propyl]cobaloxime 13a – c): Ausgehend vom 2 mmol 3 und 1 mmol $\text{CoCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ analog hergestellt wie die alkylierten Cobaloxime 10 – 12. Nach der Reduktion zu Cobal(I)-oxim wurde eine Lösung (unter Erwärmung in 30 ml absol. Ethanol von 500 mg (1 mmol) (Brommethyl)methylmalonsäure-bis(2-naphthylmethylester) (8) zugegeben. Die Trennung der Diastereomeren erfolgte durch mehrmalige PSC (Kieselgelplatten; Hexan/Essigester/Pyridin = 70:30:1). Das Diastereomere 13c wurde vor der Kristallisation

zusätzlich durch weitere wiederholte PSC (Kieselgelplatten, CH_2Cl_2 /Essigester = 98:2) gereinigt. Die Umkristallisation aller drei Diastereomeren erfolgte aus CH_2Cl_2 /Hexan/Pyridin und gab orangefarbene Nadeln. Gesamtausb. an **13a**, **b** und **c** 310 mg (22%). – UV (Ethanol): λ_{max} (ϵ) 230 nm (13 200) und 460 nm (850).

$\text{C}_{86}\text{H}_{118}\text{CoN}_5\text{O}_8$ (1408.8) Ber. C 73.30 H 8.45 N 4.97 Gef. C 73.21 H 8.69 N 4.91

Diastereomer 13a: R_F = 0.46 (Kieselgel; Hexan/Essigester/Pyridin = 70:30:1), Ausb. 124 mg (40 % der Gesamtmenge). – IR (KBr): 2930, 2865, 1730, 1600, 1550, 1445, 1380, 1300, 1230, 1200, 1085, 1040, 900, 850, 810, 740, 690 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): δ = 0.128 (s, 6 H, CH_3 -19), 0.583 (s, 6 H, CH_3 -18), 0.886 (d, J = 6.5 Hz, 6 H, CH_3 -26/27), 0.892 (d, J = 6.8 Hz, 6 H, CH_3 -27/26), 0.925 (d, J = 6.5 Hz, 6 H, CH_3 -21), 1.417 (s, 3 H, $\text{CoCC}-\text{CH}_3$), 1–2 mehrere nichtaufgelöste Multipletts, 1.838 (d, J = 18 Hz, 2 H, ax. 1-H), 1.947 (qua, J_1 = 13, J_2 = 19 Hz, 2 H, ax. 4-H), AB-Signal (δ_A = 2.228, δ_B = 2.145, J = 9.6 Hz, 2 H, CoCH_2), 2.770 (qua, J_1 = 5.5, J_2 = 20 Hz, 2 H, äquat. 4-H), 3.031 (d, J = 18 Hz, 2 H, äquat. 1-H), AB-Signal (δ_A = 5.253, δ_B = 5.121, J = 12.7 Hz, 2 H, CH_2 , benzylisch), AB-Signal (δ_A = 5.271, δ_B = 5.136, J = 12.7 Hz, 2 H, CH_2 , benzylisch), 7.26 (t, J = 7.2 Hz, 2 H, meta-H v. Pyridin), 7.28 (m, 2 H, Naphthyl), 7.43 (m, 4 H, Naphthyl), 7.64 (t, J = 7.2 Hz, 1 H, para-H v. Pyridin), 7.64 (m, 8 H, Naphthyl), 8.50 (d, J = 5 Hz, 2 H, ortho-H v. Pyridin). – CD (Ethanol, c = 0.0165): $\Delta\epsilon$ (nm) = +0.357 (530), –0.661 (464), +0.819 (405), +0.903 (352), –1.029 (295), –0.987 (275), +0.378 (246), –6.006 (230).

Diastereomer 13b: R_F = 0.37 (System wie bei **13a**), Ausb. 50 mg (16 % der Gesamtmenge). – IR (KBr): 2920, 2860, 1725, 1600, 1550, 1460, 1445, 1380, 1290, 1230, 1200, 1080, 1065, 845, 810, 740, 690 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): δ = 0.520 (s, 6 H, CH_3 -18), 0.554 (s, 6 H, CH_3 -19), 0.848 (d, J = 6.5 Hz, 6 H, CH_3 -26/27), 0.852 (d, J = 6.5 Hz, 6 H, CH_3 -27/26), 0.890 (d, J = 6.5 Hz, 6 H, CH_3 -21), 1.34 (s, 3 H, $\text{CoCC}-\text{CH}_3$), 1–2.1 mehrere nichtaufgelöste Multipletts, 1.680 (d, J = 18.7 Hz, 2 H, ax. 1-H), 2.65 (qua, J_1 = 4.3, J_2 = 18.5 Hz, 2 H, äquat. 4-H), 2.98 (d, J = 18.7 Hz, 2 H, äquat. 1-H), AB-Signal (δ_A = 5.287, δ_B = 5.215, J = 12.5 Hz, 2 H, CH_2 , benzylisch), AB-Signal (δ_A = 5.308, δ_B = 5.224, J = 12.5 Hz, 2 H, CH_2 , benzylisch), 7.26 (t, J = 7.9 Hz, 2 H, meta-H v. Pyridin), 7.28 (m, 2 H, Naphthyl), 7.42 (m, 4 H, Naphthyl), 7.60 (t, J = 7.9 Hz, 1 H, para-H v. Pyridin), 7.70 (m, 8 H, Naphthyl), 8.48 (d, J = 5.7 Hz, 2 H, ortho-H v. Pyridin). – CD (Acetonitril/ CHCl_3 = 6.9998:0.6945 [Gew./Gew.], c = 0.0301): $\Delta\epsilon$ (nm) = +0.247 (495), +0.420 (388), –0.474 (300), –2.720 (230).

Diastereomer 13c: R_F = 0.26 (System wie bei **13a**), Ausb. 136 mg (44 % der Gesamtmenge). – IR (KBr): 2930, 2865, 1725, 1600, 1550, 1445, 1380, 1295, 1230, 1200, 1170, 1080, 1040, 895, 850, 810, 740, 695 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): δ = –0.02 (s, 3 H, CH_3 -19), 0.40 (s, 3 H, CH_3 -18), 0.527 (s, 3 H, CH_3 -18'), 0.560 (s, 3 H, CH_3 -19'), 0.844 (d, J = 6.5 Hz, 6 H, CH_3 -26/27), 0.848 (d, J = 6.5 Hz, 6 H, CH_3 -27/26), 0.870 (d, J = 6.5 Hz, 3 H, CH_3 -21), 0.895 (d, J = 6.5 Hz, 3 H, CH_3 -21'), 1.379 (s, 3 H, $\text{CoCC}-\text{CH}_3$), 1–2 mehrere nichtaufgelöste Multipletts, 1.643 (d, J = 18 Hz, 1 H, ax. 1-H), 1.781 (d, J = 18 Hz, 1 H, ax. 1'-H), AB-Signal (δ_A = 2.170, δ_B = 2.060, J = 9.3 Hz, 2 H, CoCH_2), 2.072 (qua, J_1 = 12.5, J_2 = 19.8 Hz, 1 H, ax. 4-H), 2.666 (qua, J_1 = 5.6, J_2 = 19.5 Hz, 1 H, äquat. 4-H), 2.714 (qua, J_1 = 5.6, J_2 = 19.5 Hz, 1 H, äquat. 4'-H), 2.947 (d, J = 18.1 Hz, 1 H, äquat. 1-H), 3.004 (d, J = 18.4 Hz, 1 H, äquat. 1'-H), AB-Signal (δ_A = 5.256, δ_B = 5.115, J = 13 Hz, 2 H, CH_2 , benzylisch), AB-Signal (δ_A = 5.268, δ_B = 5.121, J = 13 Hz, 2 H, CH_2 , benzylisch), 7.28 (t, J = 7.2 Hz, 2 H, meta-H v. Pyridin), 7.30 (m, 2 H, Naphthyl), 7.43 (m, 4 H, Naphthyl), 7.61 (t, J = 7.2 Hz, 1 H, para-H v. Pyridin), 7.71 (m, 8 H, Naphthyl), 8.52 (d, J = 5.4 Hz, 2 H, ortho-H v. Pyridin). – CD (Acetonitril/ CHCl_3 = 10.9270:0.45536 [Gew./Gew.], c = 0.0358): $\Delta\epsilon$ (nm) = +0.475 (493), –0.343 (437), +0.833 (394), –0.176 (320), +1.136 (269), –2.726 (235).

Isomere von [2,2-Bis(2-naphthylmethoxycarbonyl)propyl]bis(cholestan-2,3-dion-dioximato-N,N')(pyridin)rhodium (= Cholestano-rhodoxime 14a – c): Zu einer heißen (85 °C) Lösung von 209 mg (1 mmol) Rhodium(II)-chlorid (Fluka) in 50 ml Wasser und 0.5 ml konz. Salzsäure wurden portionsweise 860 mg (2 mmol) 3 in 40 ml siedendem Ethanol gegeben. Nach 20 min Rückflußerhitzen und anschließendem Abkühlen auf Raumtemp. wurde der Niederschlag abfiltriert und mehrmals mit Wasser nachgewaschen. Der rosafarbene Feststoff (1.0 g) wurde in 10 ml Pyridin unter Rückflußkochen gelöst (20 min). Nach Abkühlen auf Raumtemp. wurde das überschüssige Pyridin im Rotationsverdampfer entfernt. Die bei 10^{-3} Torr getrocknete Substanz (1.05 g) wurde ohne weitere Reinigung in 50 ml absol. Ethanol suspendiert. Unter Einleiten von sauerstofffreiem Stickstoff wurde bei 65 °C 0.5 h gerührt. Bei Raumtemp. und unter Stickstoffzufuhr wurden 10 ml (1 mmol) 0.1 M alkohol. KOH-Lösung und 120 mg (3 mmol) NaBH₄ (umkristallisiert aus Diglym¹¹⁾) zugegeben. Unter raschem Abkühlen auf –10 °C und Rühren (0.5 h) folgte die Zugabe von 540 mg (1 mmol) (Iodomethyl)methylmalonsäure-bis(2-naphthylmethylester) in 30 ml Ethanol (65 °C). Nach 0.5 h bei 40 °C wurde das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt und der braune Rückstand an einer Kieselgelsäule (20 g) filtriert (CH₂Cl₂/Pyridin = 8:2). Das Filtrat wurde eingeengt und auf präparativen Kieselgelplatten wiederholt chromatographiert (CH₂Cl₂/Essigester/Pyridin = 95:4:1). Außer zwei nicht identifizierten Nebenprodukten (R_F = 0.48 und 0.42) konnten die drei diastereomeren alkylierten Cholestanrhodoxime 14a, b und c als goldgelbe Kristalle (aus CH₂Cl₂/Hexan/Pentan) isoliert werden. Gesamtausb. 246 mg (17%). – UV (Ethanol): λ_{max} (ε) 230 nm (16000) und 455 nm (850).

C₈₆H₁₁₈N₅O₈Rh (1452.8) Ber. C 71.00 H 8.20 N 4.82 Gef. C 70.60 H 8.61 N 4.90

Diastereomeres 14a: R_F = 0.27 (Kieselgel; CH₂Cl₂/Essigester/Pyridin = 95:4:1), Ausb. 88 mg (36% der Gesamtmenge). – ¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ = 0.145 (s, 6H, CH₃-19), 0.524 (s, 6H, CH₃-18), 0.814 (d, J = 6.7 Hz, 6H, CH₃-26/27), 0.819 (d, J = 6.7 Hz, 6H, CH₃-27/26), 0.853 (d, J = 6.6 Hz, 6H, CH₃-21), 1.38 (s, 3H, RhCC – CH₃), 0.9 – 2.0 mehrere nichtaufgelöste Multipletts, 1.772 (d, J = 18 Hz, 2H, ax. 1-H), 1.922 (qua, J_1 = 13, J_2 = 20 Hz, 2H, ax. 4-H), 2.676 (qua, J_1 = 5.7, J_2 = 20 Hz, 2H, äquat. 4-H), 2.975 (d, J = 18 Hz, 2H, äquat. 1-H), AB-Signal (δ_A = 5.198, δ_B = 5.081, J = 13 Hz, 2H, CH₂, benzylisch), AB-Signal (δ_A = 5.216, δ_B = 5.081, J = 13 Hz, 2H, CH₂, benzylisch), 7.25 (t, J = 7.5 Hz, 2H, meta-H v. Pyridin), 7.26 (m, 2H, Naphthyl), 7.38 (m, 4H, Naphthyl), 7.58 (t, J = 7.5 Hz, 1H, para-H v. Pyridin), 7.64 (m, 8H, Naphthyl), 8.42 (d, J = 5 Hz, 2H, ortho-H v. Pyridin). – CD (Ethanol, c = 0.0193): $\Delta\epsilon$ (nm) = +0.654 (422), –1.395 (298), +0.930 (270), –14.508 (230).

Diastereomeres 14b: R_F = 0.23 (System wie bei 14a), Ausb. 65 mg (26% der Gesamtmenge). – ¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ = 0.495 (s, 6H, CH₃-18), 0.518 (s, 6H, CH₃-19), 0.811 (d, J = 6.5 Hz, 6H, CH₃-26/27), 0.815 (d, J = 6.5 Hz, 6H, CH₃-27/26), 0.854 (d, J = 6.5 Hz, 6H, CH₃-21), 1.310 (s, 3H, RhCC – CH₃), 0.9 – 1.9 mehrere nichtaufgelöste Multipletts, 1.630 (d, J = 18 Hz, 2H, ax. 1-H), 2.047 (qua, J_1 = 12.3, J_2 = 19.5 Hz, 2H, ax. 4-H), 2.613 (qua, J_1 = 4.8, J_2 = 19.5 Hz, 2H, äquat. 4-H), 2.926 (d, J = 18 Hz, 2H, äquat. 1-H), AB-Signal (δ_A = 5.279, δ_B = 5.141, J = 13 Hz, 2H, CH₂, benzylisch), AB-Signal (δ_A = 5.315, δ_B = 5.156, J = 13 Hz, 2H, CH₂, benzylisch), 7.25 (t, J = 7.9 Hz, 2H, meta-H v. Pyridin), 7.28 (m, 2H, Naphthyl), 7.40 (m, 4H, Naphthyl), 7.60 (t, J = 7.9 Hz, 2H, para-H v. Pyridin), 7.69 (m, 8H, Naphthyl), 8.43 (d, J = 5, 2H, ortho-H v. Pyridin). – CD (Ethanol, c = 0.0197): $\Delta\epsilon$ (nm) = +1.646 (387), 0.00 (320), +1.170 (285), –4.100 (230).

Diastereomeres 14c: R_F = 0.16 (System wie bei 14a), Ausb. 93 mg (38% der Gesamtmenge). – ¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ = 0.020 (s, 3H, CH₃-19), 0.450 (s, 3H, CH₃-18), 0.499 (s, 3H, CH₃-18'), 0.540 (s, 3H, CH₃-19'), 0.813 (d, J = 6.5 Hz, 6H, CH₃-26/27), 0.817 (d, J = 6.5 Hz, 6H, CH₃-27/26), 0.840 (d, J = 6.5 Hz, 3H, CH₃-21), 0.862 (d, J = 6.5 Hz, 3H, CH₃-21'), 1.370 (s, 3H, RhCC – CH₃), 0.9 – 1.9 mehrere nichtaufgelöste Multipletts, 1.677 (d, J = 18 Hz, 1H,

ax. 1-H), 1.706 (d, $J = 18$ Hz, 1H, ax. 1'-H), AB-Signal ($\delta_A = 1.916$, $\delta_B = 1.865$, $J = 8.1$ Hz, 2H, RhCH₂), 1.891 (qua, $J_1 = 13.3$, $J_2 = 19$ Hz, 1H, ax. 4-H), 2.080 (qua, $J_1 = 12.4$, $J_2 = 19$ Hz, 1H, ax. 4'-H), 2.617 (qua, $J_1 = 5.3$, $J_2 = 19$ Hz, 1H, äquat. 4-H), 2.668 (qua, $J_1 = 5.3$, $J_2 = 19$ Hz, 1H, äquat. 4'-H), 2.894 (d, $J = 18$ Hz, 1H, äquat. 1-H), 2.987 (d, $J = 18$ Hz, 1H, äquat. 1'-H), AB-Signal ($\delta_A = 5.226$, $\delta_B = 5.103$, $J = 12.7$ Hz, 2H, CH₂, benzylisch), 7.24 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, meta-H v. Pyridin), 7.28 (m, 2H, Naphthyl), 7.40 (m, 4H, Naphthyl), 7.60 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, para-H v. Pyridin), 7.67 (m, 8H, Naphthyl), 8.44 (d, $J = 5$ Hz, 2H, ortho-H v. Pyridin). – CD (Ethanol, $c = 0.0220$): $\Delta\epsilon$ (nm) = +0.574 (415), +0.896 (340), -1.632 (295), 0.00 (273), -2.490 (240).

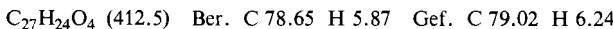
Herstellung von Referenzsubstanzen

Dimethylmalonsäure-dibenzylester: 2.0 g (15 mmol) Dimethylmalonsäure (Fluka) wurden in 40 ml absol. Ether teilweise gelöst und die Suspension mit 7.0 g (33 mmol) Phosphorpentachlorid versetzt. Nach Stehenlassen über Nacht wurde das Lösungsmittel entfernt und der flüssige Rückstand i. Vak. destilliert. Sdp. 70 °C (10 Torr); Ausb. an Dimethylmalonsäure-dichlorid 2.0 g (78%). 1.0 g (6 mmol) des Säurechlorids wurden mit 1.3 g (12 mmol) trockenem Benzylalkohol in 20 ml absol. Ether bei Raumtemp. umgesetzt. Nach 10 min Rühren wurde 1.00 g (12.7 mmol) Pyridin zugesetzt und 24 h weitergerührt. Chromatographie (Kieselgel, Methylchlorid) und Vakuumdestillation des Produktes gab 0.80 g (43.5%) reines Produkt, Sdp. 170 °C/0.05 Torr.

UV (CHCl₃): λ_{max} (ϵ) = 255 nm (210). – IR (Film): 3060, 3030, 2980, 1725, 1495, 1450, 1385, 1370, 1270, 1160, 1120, 1015, 950, 900, 735, 690 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): $\delta = 1.47$ (s, 6H), 5.12 (s, 4H, CH₂, benzylisch), 7.30 (m, 10H). – MS (70 eV, 35 °C): u. a. $m/e = 70$ (25), 87 (36), 91 (100), 92 (21), 107 (92), 115 (18), 116 (23), 151 (3), 180 (10), 221 (18), 236 (3), 250 (4), M⁺ 312 (4).

Dimethylmalonsäure-bis(2-naphthylmethylester): Aus 400 mg (2.37 mmol) Dimethylmalonsäure-dichlorid und 750 mg (4.74 mmol) 2-Naphthalinmethanol (Schmp. 79 °C) wie vorstehend hergestellt. Ausb. 448 mg (46%), Schmp. 104–105 °C (aus Ethanol).

UV (CHCl₃): λ_{max} (ϵ) = 275 nm (11100). – IR (CHCl₃): 3020, 3000, 1725, 1600, 1505, 1465, 1390, 1275, 1160, 1120, 1015, 945, 885, 850, 810 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz): $\delta = 1.51$ (s, 6H), 5.25 (s, 4H, CH₂, benzylisch), 7.33 (qua, $J_1 = 1.8$, $J_2 = 16.8$ Hz, 2H), 7.50 (m, 4H), 7.70 (m, 8H). – MS (70 eV, 125 °C): u. a. $m/e = 87$ (19), 115 (22), 141 (95), 142 (31), 157 (100), 158 (19), 280 (5), M⁺ 412 (23).

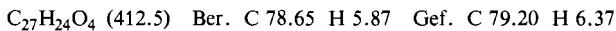


Methylbernsteinsäure-dibenzylester: 3.0 g (23 mmol) Methylbernsteinsäure (Fluka) wurden analog wie Dimethylmalonsäure (s. oben) mit Phosphorpentachlorid (10.5 g, 50 mmol) zum Säure-dichlorid umgesetzt. Ausb. 3.0 g (78%), Sdp. 74 °C (8 Torr). 1.0 g (6 mmol) Methylbernsteinsäure-dichlorid wurde mit 1.3 g (12 mmol) Benzylalkohol wie bei Dimethylmalonsäure-dibenzylester umgesetzt. Nach Chromatographie (Kieselgel, CH₂Cl₂) und Vakuumdestillation Ausb. 0.95 g (52%), Sdp. 180 °C/0.01 Torr.

UV (Ethanol): λ_{max} (ϵ) = 260 nm (215). – IR (Film): 3030, 1730, 1495, 1450, 1385, 1340, 1275, 1155, 1055, 985, 900, 745, 690 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz): $\delta = 1.23$ (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃), ABC-System ($\delta_A = 2.46$, $\delta_B = 2.80$, $\delta_C = 2.98$, $J_{AB} = 15$, $J_{AC} = 6$, $J_{BC} = 8.4$ Hz, 3H), 5.08 (m, 4H, CH₂, benzylisch), 7.34 (m, 10H). – MS (70 eV, 50 °C): u. a. $m/e = 87$ (18), 91 (84), 92 (26), 107 (100), 115 (22), 180 (3), 221 (5), M⁺ 312 (2).

Methylbernsteinsäure-bis(2-naphthylmethylester): Ausgehend von 500 mg (3 mmol) Methylbernsteinsäure-dichlorid und 950 mg (6 mmol) 2-Naphthalinmethanol (Schmp. 79 °C) analog hergestellt wie bei Dimethylmalonsäure-dibenzylester. Ausb. 540 mg (44%), Schmp. 76–77 °C (aus Ethanol).

UV (Ethanol): λ_{max} (ϵ) = 280 (11600). – IR (CHCl_3): 3000, 2970, 1725, 1600, 1505, 1460, 1335, 1270, 1220, 1160, 1120, 1050, 975, 885, 850, 810 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): δ = 1.27 (d, J = 7.0 Hz, 3H, CH_3), ABC-System (δ_A = 2.53, δ_B = 2.87, δ_C = 3.05, J_{AB} = 16, J_{AC} = 5.4, J_{BC} = 8.1 Hz, 3H), 5.23 (m, 4H, CH_2 , benzylisch), 7.39 (qua, J_1 = 1.8, J_2 = 16.8 Hz, 2H), 7.48 (m, 4H), 7.80 (m, 8H). – MS (70 eV, 135 °C): u. a. m/e = 141 (95), 142 (64), 157 (100), 158 (26), 159 (3), 206 (4), 217 (3), 231 (6), 232 (5), 280 (4), 386 (4), M^+ 412 (20).



(2R)-Methylbernsteinsäure-bis(2-naphthylmethylester): Wie vorstehend aus (2R)-Methylbernsteinsäure. – CD (Acetonitril, c = 0.01824): $\Delta\epsilon$ (nm) = +13.147 (226), –6.193 (217).

Bestrahlungsexperimente

Bestrahlung der [2,2-Bis(methoxycarbonyl)propyl]cobaloxime 11a, b und c: Die Lösung von 15 mg von jedem Diastereomeren in 5 ml absol. entgastem 2-Propanol wurde unter Argon in einer mit Wasser gekühlten (≈ 15 °C) Quarzküvette bestrahlt. Als Lichtquelle diente eine Quecksilber-Hochdrucklampe (Philips GPK 125 W), die sich in 4 cm Entfernung vom Reaktionsgefäß befand. Nach 24 h Bestrahlung wurde das Lösungsmittel vorsichtig abdestilliert, die Produkte aus mehreren Bestrahlungsexperimenten wurden gesammelt und bei 150 °C/10⁻³ Torr destilliert. Die gaschromatographische Analyse (Säule Phenylsilicon, 100 °C, Stickstoff als Trägergas) und die Eichung der Säule mit authentischem Methylbernsteinsäure-dimethylester und Dimethylmalonsäure-dimethylester ergaben folgende Ausbeuten an Methylbernsteinsäure-dimethylester (bezogen auf Dimethylmalonsäure-dimethylester): ausgehend von 11a 0.7%; von 11b 1.3%; von 11c 0.9%.

Bestrahlung der [2,2-Bis(benzyloxycarbonyl)propyl]cobaloxime 12a, b und c: Die Lösungen von 15 mg von jedem der Diastereomeren in 5 ml absol. entgastem Ethanol wurden wie vorstehend bestrahlt. Nach 12 h Bestrahlung wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand an Kieselgelplatten (Laufmittel CH_2Cl_2) chromatographiert. Die Substanzen mit ähnlichem R_F -Wert wie derjenige der erwarteten Produkte wurden eluiert und hochdruckflüssigchromatographisch analysiert. Neben dem Hauptprodukt Dimethylmalonsäure-dibenzylester wurde auch in allen Fällen Methylbernsteinsäure-dibenzylester nachgewiesen. Aus mehreren Bestrahlungsexperimenten, in die insgesamt 186 mg 12a, b und c eingesetzt wurden, sind durch präparative Hochdruckflüssigkeitschromatographie (Säule Kieselgel, 0.5 × 50 cm, Druck 120 at, Eluiermittel Methylenchlorid) 9.0 mg (20%) Methylbernsteinsäure-dibenzylester isoliert worden. – $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 270 MHz) übereinstimmend mit demjenigen von Methylbernsteinsäure-dibenzylester.

Bestrahlung der [2,2-Bis(2-naphthylmethoxycarbonyl)propyl]cobaloxime 13a, b und c: Die Bestrahlung erfolgte in Portionen von 15 mg in 5 ml Ethanol oder 2-Propanol, wie für die Cobaloxime 11 oder 12 beschrieben. Insgesamt wurden 130 mg 13a, b und c jeweils 12 h bestrahlt und die Produkte auf ähnlichem Weg (Kieselgelplatten, Hochdruckflüssigkeitschromatographie) wie bei 11 isoliert. Ausb. an Methylbernsteinsäure-bis(2-naphthylmethylester) 8.5 mg (23%). – $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 360 MHz) übereinstimmend mit demjenigen der authent. Verbindung. Das Produkt zeigte keine signifikante optische Aktivität. Alkalische Hydrolyse gab 1.5 mg Methylbernsteinsäure, die ebenfalls praktisch racemisch war.

Bestrahlung der 2,2-Bis(2-naphthylmethoxycarbonyl)propylrhodoxime 14a, b und c: Die Bestrahlung erfolgte in 10-mg-Portionen in 5 ml 2-Propanol wie für 11 – 13 beschrieben. Nach 14 h Bestrahlung wurden die Produkte auf ähnlichem Weg isoliert. Von insgesamt 47 mg Rhodoxim 14a, b und c Ausb. 1.8 mg (13%) Methylbernsteinsäure-bis(2-naphthylmethylester), identifiziert durch Schmp. und $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 360 MHz).

Literatur

- 1) *J. M. Pratt*, Inorganic Chemistry of Vitamin B₁₂, S. 237, Academic Press, London, New York 1972, und dort zitierte Literatur.
- 2) *P. Dowd, M. Shapiro* und *K. Kang*, J. Am. Chem. Soc. **97** 4754 (1975).
- 3) *G. Bidlingmaier, H. Flohr, U. M. Kempe, T. Krebs* und *J. Rétey*, Angew. Chem. **87**, 877 (1975); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **14**, 822 (1975).
- 4) *B. T. Golding, T. J. Kemp, E. Nocchi* und *W. P. Watson*, Angew. Chem. **87**, 841 (1975); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **14**, 813 (1975).
- 5) *H. Flohr, W. Pannhorst* und *J. Rétey*, Helv. Chim. Acta **61**, 1565 (1978).
- 6) *J. C. Sheehan* und *W. F. Ermann*, J. Am. Chem. Soc. **79**, 6050 (1957). Die Autoren erhielten im Gegensatz zu uns eine Substanz vom Schmp. 203 – 205 °C und bezeichneten sie als „2-Isonitoroscholestan-3-on“. Analytische Daten sind nicht angegeben.
- 7) Die Pseudo-Dubletts bei δ = 1.975 und 1.64 gehören wahrscheinlich einzelnen tertiären H-Atomen an.
- 8) *R. Breslow*, Chem. Soc. Rev. **1**, 553 (1972).
- 9) *R. Adams* und *R. L. Jenkins*, Org. Synth., Coll. Vol. **I**, 395 (1956).
- 10) *G. N. Schrauzer* und *J. Kohnle*, Chem. Ber. **97**, 3056 (1964).
- 11) *H. C. Brown, E. J. Mead* und *B. C. Subba Rao*, J. Am. Chem. Soc. **77**, 6209 (1955).

[157/79]