

- [86] W. L. Albrecht, R. W. Fleming, S. W. Horgan, B. H. Deck, J. W. Hoffman u. G. D. Mayer, *J. Med. Chem.* 17, 1150 (1974).
- [87] H. E. Kaufman, Y. M. Centifanto, E. D. Ellison u. D. C. Brown, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 137, 357 (1971).
- [88] D. Hamre, J. Bernstein u. R. Donovick, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 73, 275 (1950).
- [89] K. A. Brownlee u. D. Hamre, *J. Bacteriol.* 61, 127 (1951).
- [90] D. Hamre, K. A. Brownlee u. R. Donovick, *J. Immunol.* 67, 305 (1951).
- [91] R. L. Thompson, S. A. Minton, J. E. Officer u. G. H. Hutchings, *J. Immunol.* 70, 229 (1953).
- [92] D. J. Bauer, *Br. J. Exp. Pathol.* 36, 105 (1955).
- [93] D. J. Bauer u. P. W. Sadler, *Br. J. Pharmacol.* 15, 101 (1960).
- [94] D. J. Bauer, K. Apostolov u. J. W. T. Selway, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 173, 314 (1970).
- [95] G. H. Werner, *Norw. Press. Med.* 1, 805 (1972).
- [96] R. L. Muldoon, L. Mezny u. G. G. Jackson, *Antimicrob. Agents Chemother.* 2, 224 (1972).
- [97] S. Longley, R. L. Dunning u. R. H. Waldman, 12th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., Abstr. No. 95 (Sept. 1972).
- [98] D. M. Pachuta, Y. Togo, R. B. Hornick, A. R. Schwartz u. S. Tominaga, *Antimicrob. Agents Chemother.* 5, 403 (1974).
- [99] T. W. Chang, N. Fiumara u. L. Weinstein, 13th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., Abstr. No. 194 (Sept. 1973).
- [100] G. D. Diana u. F. Panic, Vortrag beim 15. National Medicinal Symposium, Salt Lake City, Utah, Juni 1976.

Neuere Entwicklungen auf dem Gebiet des Vitamins B₁₂: Reaktionen des Cobaltatoms in Corrin-Derivaten und Vitamin-B₁₂-Modellverbindungen

Von G. N. Schrauzer^[*]

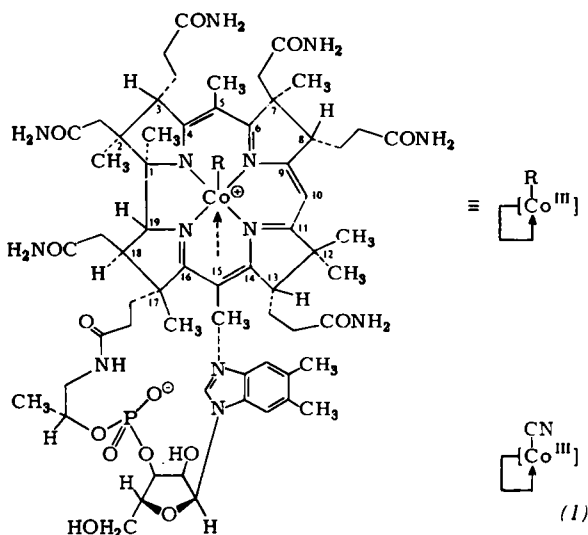
Untersuchungen der Organometall-Reaktionen von Vitamin B₁₂ und Vitamin-B₁₂-Modellverbindungen schaffen die Grundlagen zum Verständnis der Wirkungsweise der Corrin-Coenzyme und erweitern unsere Kenntnisse über Eigenschaften und Reaktionen von Organocobalt-Verbindungen. In diesem Aufsatz wird über die wichtigsten nichtenzymatischen Reaktionen des Cobaltatoms im Vitamin B₁₂ und in Modellverbindungen vom Typ der Cobaloxime berichtet.

1. Einleitung

Der letzte ausführliche Bericht über chemische und biochemische Entwicklungen auf dem Gebiet des Vitamins B₁₂ (Cyanocobalamin) in dieser Zeitschrift erschien 1963^[1]. Kurz davor hatten Crowfoot-Hodgkin und Lenhart nachgewiesen, daß im Coenzym B₁₂ (5'-Desoxy-5'-adenosylcobalamin) eine

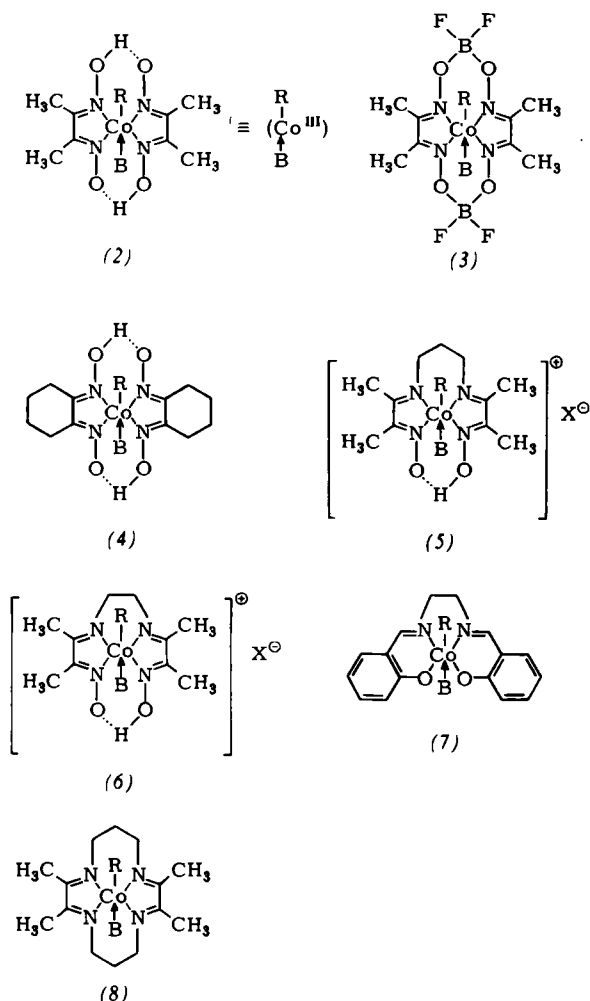
Cobalt-Kohlenstoff-Bindung vorliegt^[2], woraus zu schließen war, daß auch in der Natur Organometall-Reaktionen ablaufen. Man war zunächst geneigt anzunehmen, daß das makrocyclische Ligandensystem des Vitamins B₁₂ (1) (siehe Schema 1) die Eigenschaften des Cobalts modifiziert, so daß es stabile Co—C-Bindungen bilden kann, denn damals waren nur wenige und recht unbeständige Verbindungen mit Co—C-σ-Bindungen bekannt.

1964 berichteten Schrauzer und Kohnle^[3], daß die Reaktionen des zentralen Cobaltatoms im Vitamin B₁₂ mit wesentlich einfacheren Cobalt-Komplexen simuliert werden können: die 1907 von Tschugaeff beschriebenen Cobalt(III)-Komplexe des Diacetyldioxims (2)^[4] und Vitamin B₁₂ stimmen im chemischen Verhalten qualitativ so weitgehend überein, daß die Komplexe als koordinationschemische Modelle des Vitamins eingeführt wurden. Der Name „Cobaloxime“ für die Cobalt-(III)-Verbindungen (2) soll die Ähnlichkeit mit den „Cobalaminen“, d.h. Verbindungen wie Vitamin B₁₂, hervorheben. In den folgenden Jahren erschien eine Vielzahl von Arbeiten^[4], in denen die bestehenden Analogien immer weiter erhärtet wurden. Auch andere Cobalt-Chelate wurden untersucht (siehe z. B. [4, 5]) und zeitweise als Alternativmodelle des Vitamins B₁₂ vorgeschlagen (Schema 2). Es ergab sich jedoch, daß die Cobaloxime vom Typ (2) sowohl qualitativ als auch quantitativ das Vitamin B₁₂ am besten simulieren. Da sie darüber hinaus leicht zugänglich sind – die Ausgangssubstanzen finden sich in jedem anorganischen Praktikumslabor – konnten sich andere Cobalt-Chelate nicht als Vitamin-B₁₂-Modelle durchsetzen. Es war bereits vor zehn Jahren zu erwarten, daß Untersuchungen an Cobaloximen eine wichtige Rolle bei der Aufklärung des Mechanismus der durch Vitamin B₁₂ und Coenzym B₁₂ katalysierten Enzymreaktionen spielen werden^[6]. Diese Vermutung hat sich bestätigt. Im vorliegenden



Schema 1. Struktur eines Organocobalamins. Im Vitamin B₁₂ (Cyanocobalamin) (1) ist R = CN; im Coenzym B₁₂ ist R = 5'-Desoxy-5'-adenosyl. Das Ligandensystem mit den Kohlenstoffatomen 1 bis 19 und den vier zentralen Stickstoffatomen wird Corrin genannt; siehe (9) in Abschnitt 4.

[*] Prof. Dr. G. N. Schrauzer
Department of Chemistry, University of California at San Diego, Revelle College
La Jolla, Calif. 92093 (USA)



Schema 2. Struktur der Cobaloxime (2) und anderer Vitamin-B₁₂-Modellverbindungen (3) bis (8). Cobaloxime im weiteren Sinne können auch H, Alkyl oder Aryl [statt CH₃ wie in (2)] enthalten. B = Base; R = CN, CH₃, C₂H₅, C₆H₅ etc.

Aufsatz wird über die wichtigsten Eigenschaften und Reaktionen des Cobaltatoms in den Cobalaminen und Cobaloximen berichtet. Die enzymatischen Reaktionen der Vitamin-B₁₂-Coenzyme werden in einem später erscheinenden Aufsatz behandelt.

2. Nomenklatur

Für Vitamin B₁₂ und seine Derivate wurden umfangreiche Nomenklatur-Vorschläge erarbeitet, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann^[7]. Die Cobalamine (genauer: Cob(III)alamin) enthalten 5,6-Dimethylbenzimidazol, zuweilen aber auch andere Basen, die über eine Ribofuranosylphosphat-Gruppierung an das Corrinssystem gebunden sind (siehe Schema 1). In Cobamiden fehlt die axiale Base; die Ribofuranosylphosphat-Gruppierung ist jedoch noch erhalten. Diese läßt sich z. B. durch Säurebehandlung abspalten, was zu Cobinamiden führt. Für unsere Zwecke ist eine Unterscheidung zwischen Cobamiden und Cobinamiden oft nicht notwendig; wir werden beide durch [Co] symbolisieren. Die reduzierten Stufen des Vitamins B₁₂ wurden Vitamin B_{12r} (Cob(II)alamin) und Vitamin B_{12s} (Cob(I)alamin) genannt. Das Cobalt liegt darin zweiwertig bzw. einwertig vor. Im Cyano- (Vitamin B₁₂) und im Hydroxocobalamin (Vitamin B_{12a}) ist das Cobalt dreiwertig [siehe Gl. (a)].

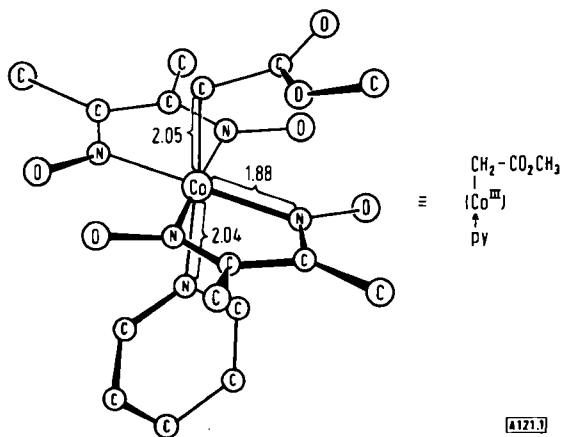
Tabelle 1. Übersicht zur Nomenklatur von Cobalaminen und Cobaloximen.

Name	Cobalamin	Cobamide	Cobinamide	Cobaloxime
Bestandteile	Cobalt(III) + subst. Corrin + Ribofuranosylphosphat + 5,6-Dimethylbenzimidazol + R	Cobalt(III) + subst. Corrin + Ribofuranosylphosphat	Cobalt(III) + subst. Corrin	Cobalt(III) + subst. Bis-(glyoxaldioxim) + Base + R
hier verwendete Abkürzung	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \uparrow \\ [\text{Co}^{\text{III}}] \end{array}$ oder $\begin{array}{c} \text{R} \\ \uparrow \\ [\text{Co}] \end{array}$	$[\text{Co}^{\text{III}}]$ oder $[\text{Co}]$	$[\text{Co}^{\text{III}}]$ oder $[\text{Co}]$	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \uparrow \\ (\text{Co}^{\text{III}}) \end{array}$ oder $\begin{array}{c} \text{R} \\ \uparrow \\ (\text{Co}) \end{array}$
Modifikationen	$\begin{array}{c} [\text{Co}^{\text{II}}] \\ \uparrow \\ [\text{Co}^{\text{I}}]^{\ominus} \end{array}$	$[\text{Co}^{\text{II}}]$ $[\text{Co}^{\text{I}}]^{\ominus}$	$[\text{Co}^{\text{II}}]$ $[\text{Co}^{\text{I}}]^{\ominus}$	(Co^{II}) $(\text{Co}^{\text{I}})^{\ominus}$

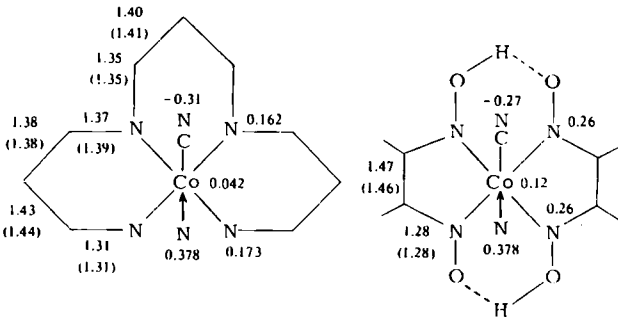
Cobaloxime (2), die ebenfalls dreiwertiges Cobalt enthalten, werden wir einfach durch (Co) wiedergeben und die reduzierten Formen als Cobaloxim(II) und Cobaloxim(I) bezeichnen [Gl. (b)]; andere Modifizierungen der Schreibweise bedürfen keiner weiteren Erläuterung. Axiale Basen in Cobaloxim-Komplexen werden oft nicht näher gekennzeichnet und durch „B“ symbolisiert (siehe Tabelle 1).

3. Struktur

Die Kristallstruktur eines Organocobaloxims wurde erstmals 1967 von Lenhert^[8] bestimmt (Abb. 1). Die beobachteten Co—N-Bindungslängen stimmen innerhalb der Fehlergrenze



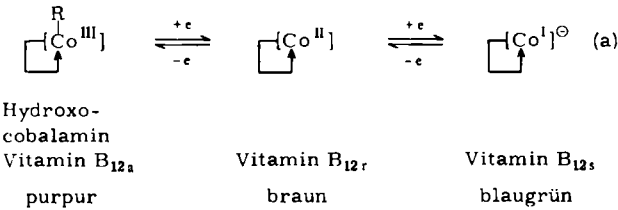
mit denen im Coenzym B₁₂ überein. Auch die Co—C-Bindungslänge unterscheidet sich nicht von der im Coenzym, doch ist der Abstand zwischen Cobalt und Pyridin-Stickstoff etwas kürzer als der zwischen Cobalt und dem koordinierenden Stickstoff des 5,6-Dimethylbenzimidazols. Wir schlossen daraus, daß das Cobalt in den Cobaloximen möglicherweise eine etwas höhere positive Teilladung als in den Cobaloximen besitzt. Diese Vermutung wird durch LCAO-MO-Rechnungen gestützt (siehe Schema 3).



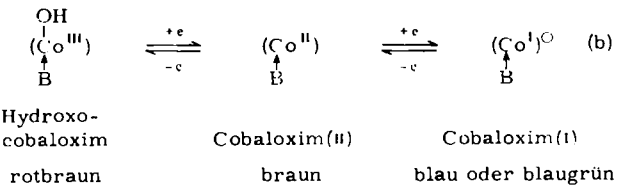
Schema 3. Berechnete und experimentelle (in Klammern) Bindungslängen und Ladungsverteilung im Grundzustand von Modellen des Cyanocobalamins (links) und der entsprechenden Cobaloximverbindung (rechts).

4. Allgemeine Betrachtungen

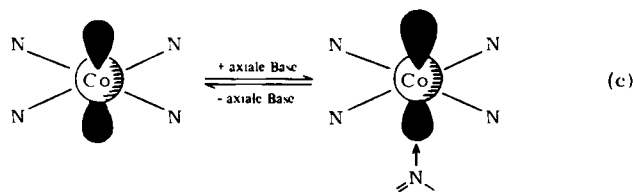
Die biologische Wirkung der Vitamin-B₁₂-Coenzyme ist auf die Anwesenheit des Cobaltatoms im Molekül zurückzuführen. Durch den Einbau in das Corrinssystem hat sich das Redox-Verhalten des Cobalts verändert; außer zwei- und dreiwertig kann es nun auch einwertig vorliegen [Gl. (a)]^[1].



Die Cobaloxime verhalten sich bei Reduktion und Oxidation völlig analog [Gl. (b)]^[9, 10].



In den Cobalt(I)-Derivaten liegt das Metall in einer spin-gepaarten d⁸-Konfiguration vor. Zwei Elektronen besetzen das schwach antibindende 3d₂-Orbital, so daß Cobalt(I) aufgrund seiner Elektronendichteverteilung außerordentlich hohe nucleophile Reaktivität erlangt^[11, 12]. Cobalt(I) vermag noch mit axialen Basen in Wechselwirkung zu treten, was z. B. in den Cobaloximen zu einer Änderung des für d⁸-Systeme typischen optischen Absorptionsspektrums führt. Die axiale Koordination bewirkt wahrscheinlich eine Änderung der Elektronenverteilung im Sinne von Gl. (c). „Harte“ Basen wie OH⁻ erhöhen, ungesättigte Stickstoffbasen in Axialposition erniedrigen die



Elektronendichte durch d_π-p_π-Wechselwirkungen; Cobalt(I) verliert dadurch etwas an nucleophiler Reaktivität. Ordnet man Vitamin B_{12s} und die Cobalt(I)-Derivate von Modellverbindungen in die Pearsonsche Nucleophilitätsskala^[13] ein (Tabelle 2), so zeigt sich, daß die Cobalt(I)-Verbindungen zu den stärksten bekannten Nucleophilen zählen. Da n_{Pearson} größer als 10 ist, bezeichnen wir sie als Supernucleophile. Zwar weisen einige Cobalt(I)-Komplexe noch höhere Reaktivität auf, doch ist Vitamin B_{12s} (Cob(I)alamin) das vermutlich stärkste Nucleophil der Natur. Es ist darüber hinaus im physio-

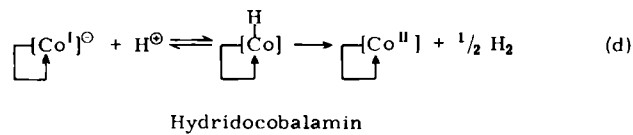


Tabelle 2. Nucleophilitätskonstanten nach Pearson [13] (bezogen auf CH₃I) von Cobalt(I)-Derivaten und anderen Nucleophilen.

Nucleophil [a]	n _{Pearson}
CH ₃ OH	0.00
Cl ⁻	4.37
NH ₃	5.50
Br ⁻	5.79
I ⁻	7.42
CN ⁻	6.70
C ₆ H ₅ S ⁻	9.92
S ₂ O ₃ ²⁻	6.90
Ph(C ₆ H ₅) ₃	8.69
C ₆ H ₅ Se ⁻	ca. 10.7
(C ₆ H ₅) ₃ Sn ⁻	ca. 11.5
Rhodoxim(II)[H ₂ O(OH ⁻)]	13.7
Cobaloxim(II)[Pyridin]	13.8
Cobaloxim(II)[H ₂ O(OH ⁻)]	14.3
Cobinamid(II)[H ₂ O(OH ⁻)]	14.4
Vitamin B _{12s}	14.4
Cobalt(I)-salen [b]	ca. 14.6
Cobalt(I)-porphyrine	ca. 14.6

[a] Axiale Basen in eckigen Klammern.

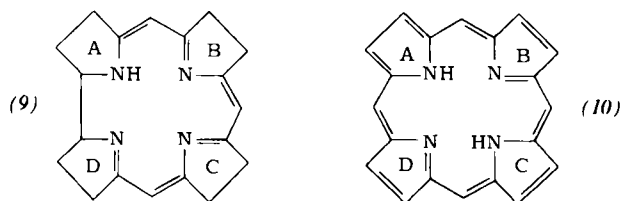
[b] Salen ist der vierzählige Ligand in (7).

logischen pH-Bereich generierbar und existenzfähig, was z. B. bei den Cobalt(I)-porphyrinen nicht mehr der Fall ist. Man muß alle Reaktionen in nichtwässrigen Medien (z. B. Pyridin) durchführen, da sich die Cobalt(I)-porphyrine in Wasser spontan unter H₂-Entwicklung zersetzen. Auch Vitamin B_{12s} [Gl. (d)] sowie Cobaloxime(I) zerfallen bereits in schwach alkalischer Lösung langsam unter H₂-Entwicklung über Cobalthydride als Zwischenstufe.

Vitamin B_{12s} ist im physiologischen pH-Bereich metastabil; seine Zersetzung wird durch Edelmetallkatalysatoren (Pt) beschleunigt. Die korrespondierende Säure Hydridocobalamin läßt sich in wässrigen Lösungen nur indirekt nachweisen. Die entsprechenden Hydridocobaloxime konnten in einigen Fällen isoliert werden. Sie verhalten sich wie schwache Säuren, worauf in Abschnitt 7 näher eingegangen wird. Lösungen von Hydridocobalamin werden bei der Reduktion von Vitamin B_{12a} (Hydroxocob(III)alamin) mit Zink in Eisessig erhalten. Die

Verbindung ist unter diesen Bedingungen weniger zersetzlich als in Wasser und reagiert anders als Vitamin B₁₂, (siehe Abschnitt 7).

Cobalt-porphyrine wurden in der Natur nie beobachtet. Sie wären vermutlich biochemisch bedeutungslos, da sie ein zu hohes Co^{II}/Co^I-Redoxpotential aufweisen. Vergleicht man das Corrinsystem (9) mit dem der Porphyrine (10), so fällt insbesondere die direkte Verknüpfung der Ringe A und D im Corrin auf. Diese Störung der tetragonalen Symmetrie verringert die effektive Ligandenstärke der pyrrolartigen Stickstoffatome. Der Corrinchromophor ist darüber hinaus ungeradzahlig und liegt daher nur als einfach negativ geladenes Ion vor, während der Porphyrinligand zweifach negativ geladen ist.



den ist. Durch das Zusammenspiel sterischer und elektronischer Effekte wird die Koordinationskraft des Corrinsystems schwächer als diejenige des Porphyrinsystems, so daß Vitamin B₁₂ und verwandte Verbindungen von biogenen Elektronendonoren zu Cobalt(I)-Derivaten reduziert werden können. Die wichtigste strukturelle Abweichung zwischen Corrinen und Porphyrinen läßt sich somit zwanglos deuten. Das Azomethinsystem in (9) kann nur unter vergleichsweise drastischen Bedingungen zu farblosen Derivaten hydriert werden und ist gegen biogene Reduktionsmittel weitgehend resistent. Die peripheren Substituenten schützen den Vitamin-B₁₂-Chromophor auch gegen dehydrierende Angriffe. Sie verleihen dem Molekül hydrophile Eigenschaften und dienen als Haftstellen zur spezifischen Bindung des Vitamins an Enzyme und Transportproteine.

Geht man von der Anschauung aus, daß Vitamin B₁₂ in biologischen Systemen als nucleophiles Agens fungiert, so wird verständlich, warum es als Zentralatom Cobalt und kein anderes Element enthält. Im Prinzip könnte zwar das seltene Rhodium die Funktionen des Cobalts übernehmen, doch sind, wie Untersuchungen an den Cobaloxim-analogen Rhodoximen zeigten, die Rhodium(I)-Derivate nicht so stark nucleophil wie die entsprechenden Cobalt(I)-Verbindungen. Organorhodoxime erwiesen sich auch als weniger reaktionsfähig, da Rh—C-Bindungen im allgemeinen stabiler als Co—C-Bindungen sind. Es wurde daher vorhergesagt^[14], daß Rh-Analoga des Vitamins B₁₂ allenfalls geringe biologische Aktivität aufweisen sollten. Nach den bisherigen Erfahrungen sind sie biologisch inaktiv^[15].

Die Anwesenheit des an den Corrinliganden gebundenen 5,6-Dimethylbenzimidazols in den Cobalaminen ist auf den ersten Blick merkwürdig. Berücksichtigt man jedoch, daß die Co—C-Bindung in Organocobalt-Derivaten der Corrine z. B. durch Thiole und andere Reduktionsmittel reaktiv gespalten wird, so ist die Schlußfolgerung gerechtfertigt, daß die axiale Base eine Schutzfunktion ausübt. Auf diese Weise wird z. B. Coenzym B₁₂ gegen reduzierende Angriffe geschützt. Auch andere Basen können die Rolle des 5,6-Dimethylbenzimidazols übernehmen.

5. Elektronenstruktur und Bindungsverhältnisse

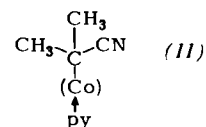
Die erstaunliche Übereinstimmung der chemischen Eigenschaften des Vitamins B₁₂ mit denen der Cobaloxime ist in erster Linie auf die praktisch gleiche effektive Ligandenstärke der vier sp²-hybridisierten Stickstoffatome in den sonst wenig verwandten Komplexen zurückzuführen. LCAO-MO-Berechnungen (Schema 3)^[16] deuten auf eine weitgehende Übereinstimmung in der Ladungsverteilung hin. Auch die berechneten Eigenwerte und Eigenvektoren der Molekülorbitale der axialen Cobalt-Ligand-Bindungen in Cobaloximen ähneln denen der Cobalamine. Aus Symmetriegründen spielt die spezifische Elektronenstruktur des Azomethinsystems in bezug auf Reaktivität und Eigenschaften des Cobaltatoms nur eine untergeordnete Rolle, so daß verständlich wird, warum das Corrinsystem z. B. durch die wesentlich einfacheren Dioxime „simuliert“ werden kann. Die ursprüngliche Wahl der Biacetyldioxim-Komplexe (2) des Cobalts(III) erwies sich allerdings als Glücksfall. So verhalten sich z. B. die Derivate mit Phenyl- statt mit Methylgruppen zwar immer noch Vitamin-B₁₂-analog, doch ist Bis(benzildioximato)-cobalt(I) nicht mehr so stark nucleophil wie Bis(biacetyldioximato)-cobalt(I) (Cobaloxim(I))^[12].

Die systematische Untersuchung vieler Cobalt-Chelate erbrachte keine besseren Vitamin-B₁₂-Modelle, aber Nucleophile mit *n*_{Pearson}-Werten in der Größenordnung zwischen 10 und 15, d. h. Supernucleophile. Auch der Ersatz der beiden Oxim-Protonen in den Cobaloximen durch BF₂-Gruppen (3) ergibt Produkte mit viel geringerer nucleophiler Reaktivität als das Derivat von (2)^[12]. Cobalt-Komplexe mit Schiff-Basen wurden ebenfalls auf Vitamin-B₁₂-artiges Verhalten hin geprüft. Die Verbindungen (5) und (8) lassen sich im Gegensatz zu den Cobaloximen in Dialkylcobalt-Derivate überführen^[17, 18] und können daher nicht mehr ohne weiteres als Vitamin-B₁₂-Modellverbindungen angesprochen werden.

Schließlich sei noch erwähnt, daß auch Pentacyanocobalt-Komplexe als Vitamin-B₁₂-Modellverbindungen vorgeschlagen wurden^[19], sich aber wegen ihrer abweichenden Reaktionen nicht durchsetzen konnten.

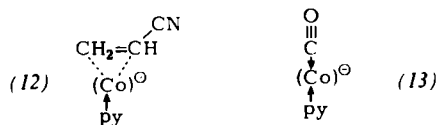
6. Reaktionen der Cobalt(I)-Supernucleophile

Die Cobalt(I)-Supernucleophile reagieren mit konventionellen Alkylierungsmitteln unter Inversion am α-Kohlenstoffatom zu Organocobalt-Komplexen^[20]. Auch Epoxide sowie einige Cyclopropan-Derivate setzen sich unter Ringöffnung um. Verbindungen mit stabilen Co—C-Bindungen entstehen im allgemeinen nur, wenn das Cobaltatom eine primäre oder sekundäre Alkylgruppe trägt^[21]. Cobalt-Komplexe mit tertiären Alkylgruppen können nur in Ausnahmefällen gefaßt werden. Man kann zwar das tertiäre Organocobaloxim (11) isolie-



ren, das entsprechende Cobalamin dagegen nicht, was auf eine sterische Behinderung durch den Corrinliganden hindeutet. In Schema 4 sind einige typische Reaktionen des Vitamins

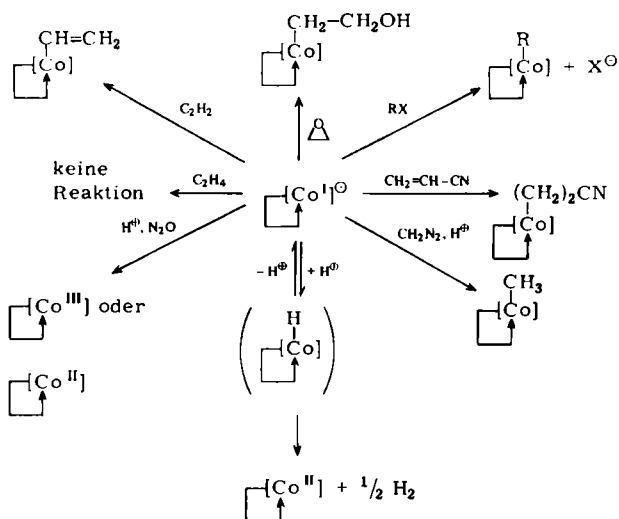
B₁₂, (Cob(I)alamin) wiedergegeben; alle diese Reaktionen wurden auch mit den Cobaloxim(I)-Derivaten beobachtet. Die Cobalt(I)-Supernucleophile der Cobaloxime (und vermutlich auch Vitamin B₁₂) bilden π -Komplexe mit aktivierten Olefinen, z. B. (12) mit Acrylnitril und (13) mit Kohlenoxid^[22].



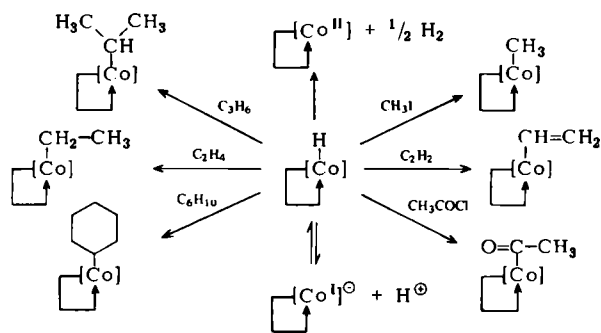
Die π -komplexgebundenen Axialliganden blockieren das Cobalt(I) und schützen es gegen alkylierende Agentien. Die Komplexe sind jedoch labil. So wird z. B. das π -gebundene Acrylnitril beim Durchleiten von Argon durch Lösungen des Komplexes (13) wieder entfernt. Die Neigung von Vitamin B₁₂ zur Bildung von π -Komplexen mit aktivierten Olefinen ist wiederum weniger ausgeprägt als bei den Cobaloximen; auch hier dürften sterische Effekte für die beobachteten Reaktivitätsunterschiede verantwortlich sein. Die Cobalt(I)-Verbindungen werden durch Sauerstoff, aber auch durch N₂O oxidiert^[23]. Die Reaktion mit N₂O ist von Interesse, da sie nur mit Cobalt(I), nicht mit Cobalt(II)-Verbindungen eintritt.

7. Hydridocobalamin und Hydridocobaloxime

In Abschnitt 4 wurde bereits erwähnt, daß die korrespondierende Protonensäure des Vitamins B₁₂ (Hydridocobalamin) in wäßriger Lösung unter Wasserstoffentwicklung zerfällt (Schema 4). Die meisten Hydridocobaloxime sind ebenfalls unbeständig, besonders wenn sie Stickstoffbasen als Axialkomponente tragen. Ersetzt man diese jedoch durch Alkyl- oder Arylphosphane, so erhält man wesentlich stabilere Verbindungen, die sich auch isolieren lassen^[24]. Die Hydridocobaloxime sind schwache Säuren, deren Dissoziationskonstante in der Größenordnung von 10⁻¹⁰ liegt. Hydrido(tributylphosphan)cobaloxim ist tief blau und in unpolaren organischen Medien, ja sogar in *n*-Hexan, gut löslich. Die Verbindung ist in aprotischen Lösungsmitteln erstaunlich wenig reaktiv. Eine Reaktion mit Methyljodid wird in Hexan nicht beobachtet, tritt



Schema 4. Einige Reaktionen des Vitamin-B₁₂-Cobalt(I)-Supernucleophils (Vitamin B₁₂, Cob(I)alamin). Cobaloxime(I) gehen ebenfalls diese Reaktionen ein.



Schema 5. Einige Reaktionen des Hydridocobalamins (aus Vitamin B₁₂ mit Zink in Eisessig erzeugt).

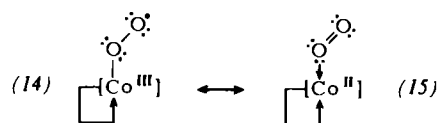
jedoch auf Zusatz von Methanol glatt ein. Die erfolgreiche Darstellung der Hydridocobaloxime führte zu erneuten Versuchen, auch Hydridocobalamine zumindest in Lösung zu erzeugen. Bei der Reduktion von Hydroxocobalamin (Vitamin B_{12a}) mit Zinkstaub in wasserfreiem Eisessig bilden sich blauviolette Lösungen einer reduzierten Form des Vitamins, die nach präparativen und spektroskopischen Untersuchungen in der Tat das gesuchte Hydridocobalamin enthalten^[25]. Hydridocobalamin reagiert im Gegensatz zum Vitamin B₁₂ auch mit einfachen Olefinen glatt unter Bildung von Alkylcobalaminen. Mit Ethylen entsteht Ethylcobalamin, mit Propylen das sonst schwer zugängliche Isopropylcobalamin. Mit Norbornen bildet sich Norbornylcobalamin; auch Cyclooctyl- und Cyclodecadienylcobalamin und -cobinamid wurde durch Umsetzung der Cycloolefine mit Hydridocobalamin bzw. Hydridocobinamid erhalten.

Weitere Untersuchungen mit Hydridocobalamin sind noch im Gange; einige Ergebnisse sind im Schema 5 zusammengefaßt.

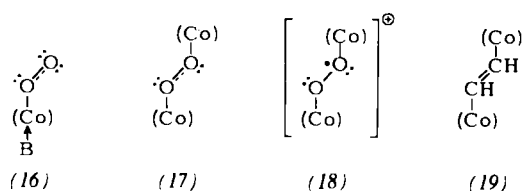
8. Elektronenstruktur und Reaktivität der Cobalt(II)-Komplexe

Vitamin B_{12r} (Cob(II)alamin) und Cobalt(II)-Derivate der Cobaloxime besitzen aufgrund ihrer d⁷-Konfiguration ein ungepaartes Elektron, das im 3d_{z²}-Orbital lokalisiert ist. ESR-Messungen beweisen, daß das 5,6-Dimethylbenzimidazol im Vitamin B_{12r} in neutraler, wäßriger Lösung an das Cobaltatom gebunden ist^[26, 27]. Cobaloxime(II) bilden 1:1- und 1:2-Addukte mit Basen^[28]. Die 1:1-Addukte neigen in Lösung zur Bildung von diamagnetischen Dimeren mit Co—Co-Bindung. Ein dimeres Rhodium-Analoges mit Rh—Rh-Bindung wurde bereits beschrieben^[29]. Vitamin B_{12r} weist keine Dimerisierungstendenz auf – wahrscheinlich aus sterischen Gründen – und bildet nur in Ausnahmefällen 1:2-Addukte mit Basen.

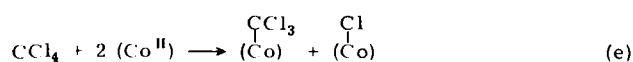
Vitamin B_{12r} und Cobaloxime(II) reagieren mit Sauerstoff zu Peroxokomplexen. Peroxocobalamin^[30] ist nach ESR-Messungen als Charge-transfer-Komplex aufzufassen; der Struktur (14) kommt dabei das größte Gewicht zu. Die Sauerstoffbindung durch Vitamin B_{12r} ist weitgehend reversibel.



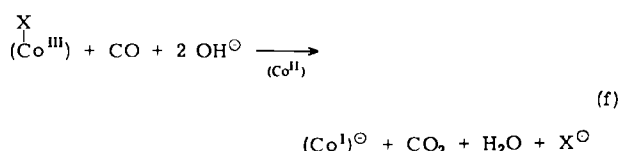
Die Cobaloxime(II) bilden mit Sauerstoff die drei Verbindungen (16)–(18). Die dem Peroxocobalamin (14) ↔ (15) ana-



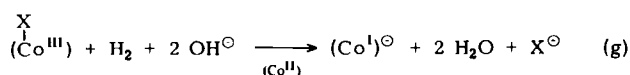
logenen Komplexe (16) besitzen praktisch das gleiche ESR-Spektrum wie der Charge-transfer-Komplex. Im Gegensatz zum Vitamin B₁₂, entstehen bei der Einwirkung von O₂ auf Cobaloxime(II) aber auch μ -Peroxocobalt-Dimere (17), die in Lösung vermutlich unter Disproportionierung in μ -Peroxo-radikale vom Typ (18) übergehen. Cobaloxime(II) reagieren auch mit Acetylen spontan unter Bildung der Verbindung (19)^[21]. Cobaloxime(II) lassen sich unter geeigneten Bedingungen alkylieren^[21]; so entstehen mit Benzylhalogeniden Benzylcobaloxime^[31]. Man vermutet, daß es sich hier um eine Radikalreaktion handelt. Möglicherweise läuft auch die Reaktion von CCl₄ mit Cobaloximen(II) radikalisch ab [Gl. (e)]^[32].



Es sei auch noch erwähnt, daß in Lösung erzeugte Methyl-Radikale mit Vitamin B₁₂ (Cob(II)alamin) unter Bildung von Methylcobalamin reagieren. Cobaloxime(II) katalysieren die Reduktion von Cobaloximen(III) mit Kohlenoxid [Gl. (f)]^[33], während Vitamin B₁₂ die Reduktion von Hydroxocobalamin durch CO in wäßriger Lösung katalytisch beschleunigt^[34].

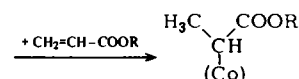
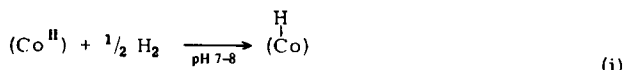
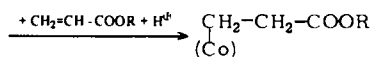
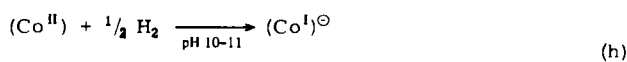


Cobaloxime(II) disproportionieren in alkalischer Lösung in Cobalt(III)- und Cobalt(I)-Derivate; Vitamin B₁₂ zeigt die gleiche Reaktion, nur verläuft sie langsamer. Schließlich muß noch darauf hingewiesen werden, daß Cobaloxime(II), nicht jedoch Vitamin B₁₂, auch mit Wasserstoff reagieren. Die durch Cobaloxime(II) katalysierte Reduktion von Cobaloximen(III) zu den Cobalt(I)-Nucleophilen [Gl. (g)] läßt sich präparativ zur Synthese von Organocobaloximen unter milden Bedingungen ausnutzen^[21].

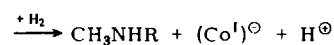
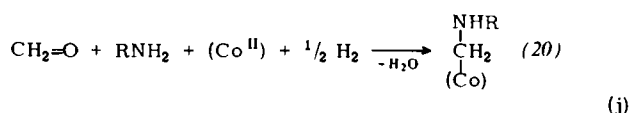


Man kann die Reaktion nach Gl. (g) leicht bereits unterhalb Raumtemperatur bei 1 atm H₂ in schwach alkalischer oder neutral-gepufferter Lösung durchführen. Zur Synthese von Organocobalt-Komplexen kann man auch gleich direkt von den Cobaloxim(II)-Derivaten ausgehen. Je nach dem pH-Wert reagiert das durch H₂ reduzierte Cobaloxim dann als Cobalt(I)-Nucleophil [Gl. (h)] oder als Hydridocobaloxim [Gl. (i)]. So bildet sich in alkalischer Lösung in Gegenwart von Acrylester β -Alkoxycarbonylethylcobaloxim, im neutralen Bereich dagegen das α -Isomer^[24]. Reaktionen mit einfach substituierten Alkinen verlaufen ähnlich – es entstehen α - oder β -substituierte Vinylcobaloxime^[21].

Setzt man Cobaloxime(II) mit H₂ in Gegenwart von primären Aminen und Formaldehyd um, so erhält man *N*-Methyl-



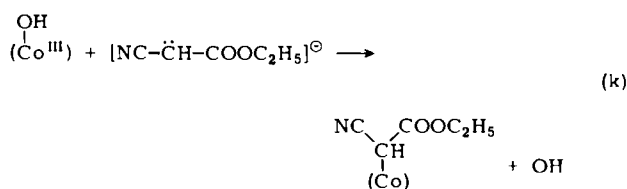
amine über die isolierbaren Aminomethylcobaloxime (20) [Gl. (j)]^[35].



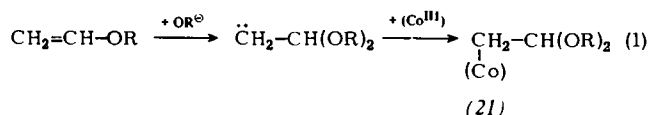
Diese der Wallachschen Aminomethylierung analoge Reaktion läßt sich auch katalytisch durchführen. Mit Thiolen anstelle des Amins werden Methylthio-Verbindungen erhalten; in diesem Fall sind die (20) entsprechenden Organocobaloxim-Komplexe jedoch nicht isoliert worden. Komplexe vom Typ (20) mit R=C₆H₅ lassen sich nitrosieren. Unter Erhaltung der Co—C-Bindung entstehen Komplexe, die die *N*-Nitrosoanilinomethylgruppe —CH₂—N(NO)—C₆H₅ an Cobalt gebunden haben. Bei der reduktiven Spaltung solcher Verbindungen bildet sich das als Carcinogen bekannte *N*-Methyl-*N*-nitrosoanilin^[36].

9. Reaktionen der Cobalt(III)-Komplexe

Die ersten Organometall-Derivate von Corrinen^[11] und von Cobaloximen^[3] wurden in nichtwäßrigen Lösungsmitteln durch Umsetzung mit Organomagnesiumhalogeniden erhalten. In Wasser bilden sich Organocobalt-Verbindungen aus Cobalt(III)-Derivaten und Substraten, die leicht in reaktionsfähige Carbanionen übergeführt werden können. Cyanoessigester reagiert z. B. nach Gl. (k).



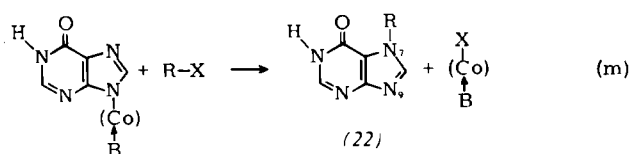
Vinylether setzen sich sowohl mit Cobaloximen(III) als auch mit Hydroxocobalamin in Gegenwart von Basen unter Bildung von Derivaten des Formylmethylcobaloxims bzw. -cobalamins um [Gl. (l)]^[37].



Die Acetale (21) lassen sich zu Formylmethylcobalt-Verbindungen verseifen. Interessanterweise wird bei der Säurespal-

tung der Halbacetale und Acetale des Formylmethylcobalamins die Co—C-Bindung fast vollständig gelöst. Formylmethylcobalamin wurde auch direkt durch Reaktion von Bromacetaldehyd mit Vitamin B₁₂ (Cob(II)alamin) erhalten. Die Verbindung ist in neutraler, wäßriger Lösung ähnlich wie Formylmethylcobaloxim stabil, beide Komplexe zerfallen jedoch in stärker sauren Medien unter Bildung von Acetaldehyd^[38, 39].

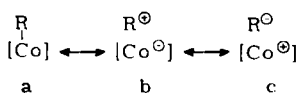
Auf die Vielzahl der Ligandenaustauschreaktionen der Cobaloxime(III), die seit Jahren in mehreren Arbeitskreisen untersucht werden, sei an dieser Stelle nicht näher eingegangen^[40]. Mit einem Cobaloxim(III) gelang jüngst eine interessante regio-spezifische Synthese von N⁷-alkylierten Xanthin- und Hypoxanthin-Derivaten. Zunächst bildete sich eine Bindung zwischen Cobalt und N⁹ der Purinbasen. Bei der anschließenden Alkylierung entstanden nach der allgemeinen Reaktionsgleichung (m) die spezifisch N⁷-substituierten Alkyl-Derivate (22)^[41].



Dieses Beispiel deutet auf synthetische Verwendungsmöglichkeiten der Cobaloxime hin. Vor kurzem wurde auch über die Anwendung von Cobaloximen als selektiv absplaltbare Schutzgruppe bei der Synthese von Aminosäure-Derivaten berichtet^[42].

10. Eigenschaften und Reaktionen der Organocobalt-Komplexe

Organocobalt-Derivate des Vitamins B₁₂ und der Modellverbindungen werden gewöhnlich als Cobalt(III)-Komplexe formuliert, doch führt dies leicht zu Mißverständnissen, da die Co—C-Bindung einen hohen kovalenten Anteil besitzt. Die Co—C-Bindung sollte besser nach der klassischen Resonanztheorie durch die Grenzstrukturen a bis c beschrieben werden; der Struktur a kommt dabei das höchste Gewicht zu^[11f].

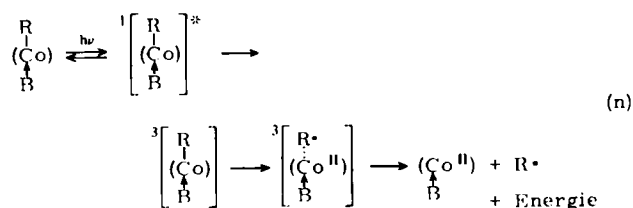


Nach LCAO-MO-Berechnungen tragen die Wechselwirkungen zwischen den Kohlenstoff-sp³-Orbitalen und den Cobalt-Orbitalen 3d_{z²}, 4p_z und 4s am stärksten zur Bindungsstabilisierung bei. Die axialen Bindungen in Cobalaminen und Cobaloximen besitzen angenähert die gleiche Energie und lassen sich als Mehrzentrenbindungen beschreiben^[16]. Der Rest R wird daher durch die axiale Base B über das Cobaltatom hinweg beeinflusst und umgekehrt. Diese Transeffekte oder vertikalen Konjugationseffekte sind experimentell nachweisbar, stabilisieren die Co—R-Bindungen aber nur wenig. Ist R ein sp²- oder sp-hybridisiertes Kohlenstoffatom, so kommt es zusätzlich noch zu d_π-p_π-Wechselwirkungen, die zu einer weiteren Stabilisierung der axialen Bindung führen. Die axialen MOs treten auch mit den Orbitalen der äquatorialen Liganden in Wechselwirkung. Die axialen Bindungen sind

somit auch ein wenig über das gesamte Komplexmolekül delokalisiert. Diese Effekte fallen zwar chemisch kaum ins Gewicht, in Vitamin B₁₂-Derivaten verursachen sie jedoch charakteristische Änderungen im Absorptionsspektrum, die sich auch berechnen lassen^[7, 43].

10.1. Photolyse und Thermolyse von Methylcobalt-Komplexen

In den Absorptionsspektren der Alkylcobaloxime werden zwischen 350 und 470 nm Banden von schwacher bis mittlerer Intensität beobachtet (ε = 1000–3000), die Übergängen im Bereich der axialen Orbitale zugeordnet wurden^[16]. Bei Bestrahlung mit sichtbarem Licht wird ein antibindendes Axial-MO besetzt und damit die photochemische Spaltung der Co—C-Bindung eingeleitet. Über Zwischenzustände entstehen primär Cobaloxim(II) und Alkyl-Radikale R[•], die je nach Struktur und Reaktivität verschiedenen Folgereaktionen unterliegen [Gl. (n)].



Radikale mit hinreichender Lebensdauer rekombinieren mit den Cobalt(II)-Komplexfragmenten besonders dann, wenn die Photolyse unter strengstem Sauerstoffausschluß in Wasser vorgenommen wird. So zerfallen z. B. Methylcobaloxime oder Methylcobalamin bei der anaeroben Photolyse nur langsam, da nur ein Teil der Methyl-Radikale aus dem Wirkungsbereich des Cobalt(II)-Ions herauszudiffundieren vermag. Die freien Methyl-Radikale dimerisieren dann entweder zu Ethan oder abstrahieren Wasserstoff und bilden Methan. Bei der Photolyse der Methylcobalt-Komplexe in Alkoholen, insbesondere in Isopropanol, abstrahiert das Methyl-Radikal bevorzugt Wasserstoff aus dem Lösungsmittel; es entsteht fast ausschließlich Methan^[44]. Bei der Photolyse von Methylcobaloxim und Methylcobalamin in D₂O bilden sich jeweils auch wechselnde Mengen an CH₃D, weil ein Teil der Methyl-Derivate reduziert wird.

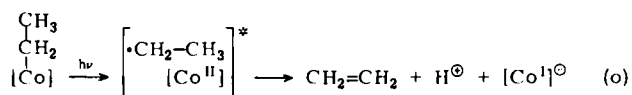
Die Photolyse von Trideuteriomethylcobaloxim und -cobalamin in H₂O liefert Ethan, das zu 89% aus C₂D₆ und zu 11% aus CH₃CD₃ besteht; somit werden offenbar auch Methyl-Radikale aus den Ligandensystemen abgespalten. Führt man die Photolyse von Methylcobalt-Komplexen in Gegenwart von CN[−]-Ionen durch, so wird die Ethanbildung fast völlig unterdrückt, und es entsteht praktisch nur Methan. Die axiale Koordination des Cyanids erhöht die Elektronendichte am Cobalt, was die Reduktion der Methyl-Radikale begünstigt. Bei der aeroben Photolyse werden die Methyl-Radikale über Peroxid-Zwischenprodukte oxidiert, und man erhält hauptsächlich Formaldehyd.

Die Methylcobalt-Komplexe sind thermisch bis etwa 170°C stabil. Bei höheren Temperaturen entstehen Methyl-Radikale, die ebenfalls in Methan und Ethan übergehen. Die Thermolyse dieser Verbindungen wird somit ebenfalls durch eine Homolyse der Co—C-Bindung eingeleitet. Führt man die Photolyse von Methylcobaloxim in Gegenwart von Vitamin B₁₂ (Cob(II)alamin) durch, so kann die Bildung von Methylcobalamin

nachgewiesen werden; Vitamin B₁₂ wirkt hier als Radikalfänger. Analog entsteht Toluol, wenn Methylcobaloxim in Benzol photolysiert wird.

10.2. Photolyse und Thermolyse höherer Alkylcobalt-Komplexe

Auch bei der Photolyse höherer Alkylcobaloxime und -cobalamine bilden sich primär Radikale; die Folgereaktionen hängen jedoch von Struktur und Reaktivität der Alkyl-Radikale ab. Ethylcobalamin und -cobaloxim liefern dabei fast ausschließlich Ethylen. Die Reaktion findet unter Reduktion der Cobalt-Komplexe zu den Cobalt(I)-Derivaten statt. Letztere zerfallen in neutraler, wäßriger Lösung in Cobalt(II)-Komplexe und Wasserstoff [Gl. (o)]^[44–46].

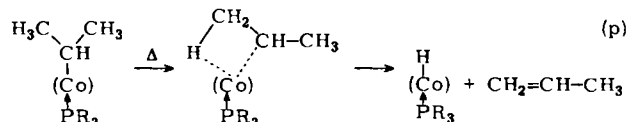


Höhere Alkylcobaloxime und -cobalamine liefern bei der anaeroben Photolyse in Wasser in Analogie zu Gl. (o) ebenfalls fast ausschließlich Olefine. Führt man die Photolyse jedoch in Gegenwart von Alkoholen als Lösungsmittel durch, so entstehen neben Olefinen auch Alkane^[44]. Bei der Photolyse von Alkylcobalt-Derivaten des Salens (7) wurden auch Alkane erhalten, die durch Radikaldimerisierung entstanden. Dieser Befund zeigt, daß das Verhalten der Alkyl-Radikale auch vom Co^{II}/Co^I-Redoxpotential der Chelate abhängt.

Die thermische Zersetzung von Ethylcobalamin und -cobaloxim liefert hauptsächlich Ethylen; Ethan und *n*-Butan wurden nur in Spuren nachgewiesen.

Bei der aeroben Photolyse von Alkylcobalt-Komplexen bilden sich Aldehyde und andere Radikal-Oxidationsprodukte. Höhere Alkenylcobaloxime mit endständiger Doppelbindung ergeben bei der aeroben Photolyse auch Cycloalkyl-Derivate^[47], was für die entsprechenden Alkenyl-Radikale charakteristisch ist. Bei der Spaltung der Co—C-Bindung in Gegenwart von Sauerstoff können auch Alkylperoxocobalt-Komplexe entstehen^[48]. Die Quantenausbeuten bei der Photolyse von Organocobaloximen und -cobalaminen wurden für typische Verbindungen bestimmt^[16,49].

Bei der Thermolyse einiger Alkylcobaloxime entstehen Hydridocobaloxime. Isopropyl(tri-*n*-butylphosphan)cobaloxim zersetzt sich z. B. beim Erwärmen glatt nach Gl. (p)^[24].

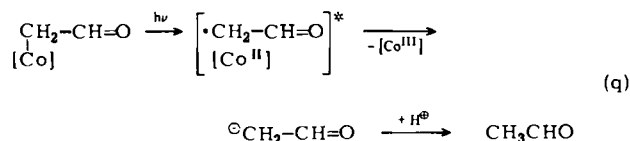


Es ist möglich, daß diese Reaktion über einen cyclischen Zwischenzustand mit direktem H-Übergang abläuft. Ein anderes Beispiel einer Hydrideliminierung ist in ^[50] beschrieben.

10.3. Photolyse und Thermolyse substituierter Alkylcobalt-Komplexe

Das Verhalten substituierter Alkylcobaloxime und -cobalamine bei der Photolyse und der Thermolyse wird durch das Redoxpotential und die Konstitution der primär auftretenden Radikale bestimmt. Elektronenanziehende Substituenten am α -Kohlenstoffatom bewirken die Oxidation der entstehenden

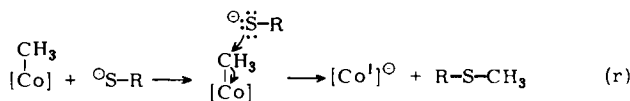
Cobalt(II)-Komplexe. So bilden sich bei der Photolyse von Formylmethylcobaloxim oder -cobalamin Acetaldehyd und Cobalt(III)-Komplexe [Gl. (q)]; Cobalt(II)-Zwischenstufen sind hier überhaupt nicht nachweisbar^[38]. Ebenso erhält man Essigester bei der Thermolyse von Ethoxycarbonylmethylcobaloxim^[21].



Substituenten in β -Stellung von Organocobalt-Komplexen beeinflussen das photochemische Verhalten in verschiedenartiger Weise. Bei der Photolyse von β -Hydroxyethylcobaloxim entsteht eine Mischung von Ethylen und Acetaldehyd; es finden somit sowohl Eliminierungs- als auch Umlagerungsreaktionen statt^[51].

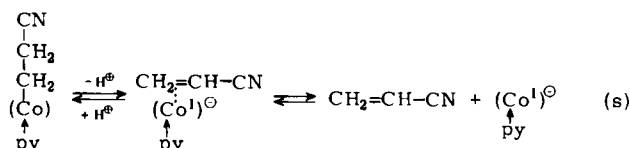
10.4. Chemische Spaltung der Cobalt-Kohlenstoff-Bindung

Aufgrund des kovalenten Charakters der Co—C-Bindung gelingt es, diese sowohl durch nucleophile als auch durch elektrophile Agentien zu spalten. Darüber hinaus sind auch reduktive und oxidative Spaltungsreaktionen bekannt. Die Reaktion von *n*-Alkylcobaloximen und -cobalaminen mit Thiolat-Ionen^[52] wurde eingehender untersucht^[53]. Kinetische Messungen bestätigten, daß es sich hierbei um eine S_N2-Reaktion handeln muß [Gl. (r)].



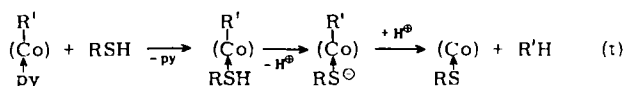
Auch andere Nucleophile setzen sich zumindest mit Methylcobalt-Derivaten in Analogie zu Gl. (r) um, so z. B. Cl[−], Br[−], I[−], CN[−], P(*n*-C₄H₉)₃, PPh₃, Ph—NR[−] sowie Se^{2−}^[54] und die Cobalt(I)-Supernucleophile von Vitamin B₁₂ und seinen Modellverbindungen^[54,55]. Höhere Alkylcobalt-Derivate reagieren zwar mit einigen der obengenannten Nucleophile ebenfalls, doch ist die base-induzierte β -Eliminierung zu Olefinen hier bevorzugt. Isopropyl(pyridin)cobaloxim setzt sich z. B. mit Tri-*n*-butylphosphan bei 50°C rasch zu Propylen und Hydrido(tri-*n*-butylphosphan)cobaloxim um. Neopentylcobaloxim, das im Gegensatz zu Isopropylcobaloxim keinen Wasserstoff in β -Stellung trägt, reagiert mit Tributylphosphan auch bei 100°C nicht unter Spaltung der Co—C-Bindung; es wird lediglich die axiale Base durch das Phosphan ersetzt^[54].

Eliminierungsreaktionen höherer Alkylcobalt-Verbindungen werden durch elektronenanziehende Substituenten in β -Position begünstigt. β -Cyanoethylcobalamin^[56] und -cobaloxime^[21] sind baseempfindlich und zerfallen leicht nach Gl. (s) in Umkehrung der Bildungsreaktion.



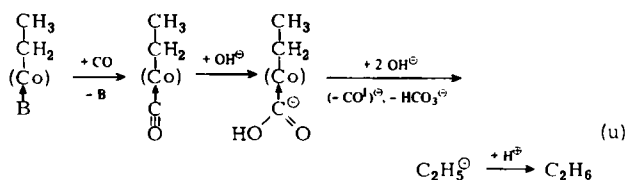
In der Cobaloxim-Reihe ließ sich das intermediäre Auftreten von π -Komplexen der aktivierten Olefine mit den Cobalt(I)-Komplexen spektroskopisch nachweisen^[22].

Die Reaktion von Organocobalt-Komplexen mit Thiolat-Ionen ist stark pH-abhängig. Nucleophile Umalkylierungen werden nur in stark alkalischem Medium, d. h. bei hoher $R-S^-$ -Konzentration, beobachtet. Im neutralen und schwach sauren Bereich ist die reduktive Spaltung der $Co-C$ -Bindung die Hauptreaktion [Gl. (t)]^[57].

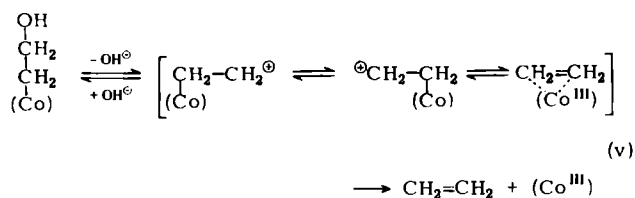


Bei dieser Spaltungsreaktion treten Carbanionen auf. Die reduktive Spaltung durch Thiole erfolgt besonders leicht, wenn die cobalt-gebundene organische Gruppe induktiv-elektronenanziehende Substituenten trägt.

Auch Kohlenoxid sowie Stannit und Dithionit vermögen $Co-C$ -Bindungen reduktiv zu spalten^[58]. Die Reaktion von Ethylcobaloxim mit CO in Gegenwart von $NaOH$ findet nach Gl. (u) statt. Der postulierte Reaktionsmechanismus wird u. a. durch die in nichtwäßrigen Lösungsmitteln nachgewiesene Bildung eines CO -Adduktes des Methylcobaloxims gestützt^[59].

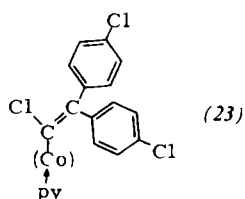


Reaktionsfähige, elektronenanziehende Substituenten in β -Position bewirken in höheren Alkylcobalt-Komplexen oxidative Eliminierungsreaktionen. β -Hydroxyethylcobalamin und -cobaloxim zersetzen sich in sauren Lösungen zu Ethylen und Cobalt(III)-Derivaten. Es gibt Hinweise, daß diese Reaktionen nach Gl. (v) über ein nichtklassisches Ion ablaufen.

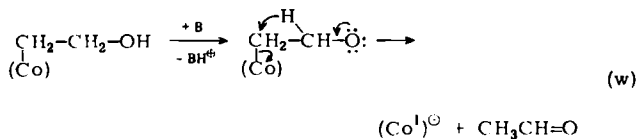


Unter milden Bedingungen läßt sich β -Hydroxyisopropylcobaloxim in β -Hydroxy-*n*-propylcobaloxim umlagern^[60].

Cobaloxime und Cobalamine, die β -halogensubstituierte Alkylgruppen an Cobalt gebunden haben, konnten bis jetzt noch nicht isoliert werden. Beim Versuch, ein β -Chlorethylcobaloxim z. B. aus 1,2-Dichlorethan und Cobalt(I)-Nucleophilen zu erhalten, wird spontan Ethylen entbunden^[61]. Im übrigen sind auch α -halogensubstituierte Alkylcobaloxime gegen $NaOH$ empfindlich. Bei der Umsetzung von DDT mit Cobalt(I) entsteht die Verbindung (23), d. h. es findet sowohl eine Cl -Substitution als auch eine Abspaltung von HCl statt^[62, 63].

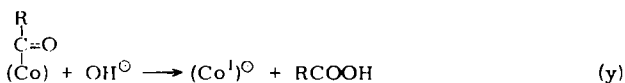
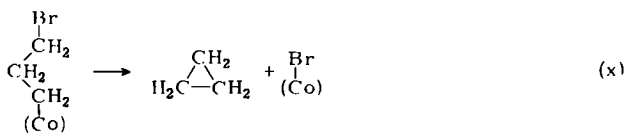


Auch die base-induzierte Spaltung von β -Hydroxyalkylcobaloximen oder entsprechenden Vitamin-B₁₂-Derivaten ist von Interesse, da sie glatt die Cobalt(I)-Nucleophile und Aldehyde oder Ketone ergibt [Gl. (w)]^[51].



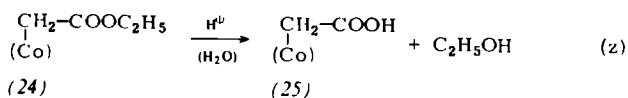
Wir nehmen an, daß Reaktion (w) ein Modell der enzymkatalysierten Dehydratisierung von Diolen ist.

Die Substitution von Wasserstoff durch Halogen in γ -Stellung zu Cobalt liefert zwar stabile Organocobalt-Komplexe, jedoch fanden wir vor einiger Zeit, daß γ -Brompropylcobaloxim beim Erwärmen unter Bildung von Cyclopropan zerfällt [Gl. (x)]. Nur kurz erwähnt sei noch, daß auch Acylcobalamine und -cobaloxime durch Basen an der $Co-C$ -Bindung gespalten werden [Gl. (y)]^[61, 64].



10.5. Reaktionen von Alkylcobalt-Komplexen mit Metall-Ionen

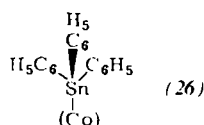
Methylcobalamin, Methylcobaloxim und höhere *n*-Alkylcobalt-Verbindungen werden durch Hg^{2+} oxidativ unter Bildung von Alkylquecksilber(II)-Ionen gespalten. Die $Co-C$ -Bindung in Methylcobalt-Komplexen wird auch durch Au^{3+} , Tl^{3+} , Pt^{2+} und Pd^{2+} geöffnet, wobei zum Teil isolierbare Methylmetall-Ionen entstehen^[65, 66]. Die Alkylcobalt-Derivate des Vitamins B₁₂ und der Cobaloxime verhalten sich somit in einigen Fällen wie typische Organometall-Verbindungen; es wäre jedoch verfehlt, etwa Methylcobalamin als „Grignard-Reagens der Natur“ anzusprechen. Die genannten Alkylverbindungen sind im allgemeinen gegen solvolysierende Angriffe viel resistenter als einfache Organometall-Verbindungen. Um Ethoxycarbonylmethylcobaloxim (24) zur Säure (25) zu verseifen, löst man die Substanz in konz. H_2SO_4 und verdünnt mit Wasser. Die $Co-C$ -Bindung bleibt unter diesen drastischen Bedingungen unzersetzt erhalten [Gl. (z)]^[21].



10.6. Organometall-Derivate

Cobaloxime mit $Co-Sn$ -, $Co-Ge$ -, $Co-Pb$ -, $Co-Si$ -, $Co-Sb$ - und $Co-Bi$ -Bindungen wurden 1965 erstmals dargestellt und 1969 ausführlicher beschrieben^[67]. Bei der Reaktion von $(Co^I)^-$ mit $(C_6H_5)_3SnCl$ bildet sich z. B. glatt (26).

Verbindung (26) ist luftbeständig und reagiert mit $NaOH$ unter Bildung von Triphenylzinnhydroxid und $(Co^I)^-$; diese Reaktion ist umkehrbar. Eine homolytische Spaltung der $Co-$



Sn-Bindung erfolgt bei Bestrahlung mit sichtbarem Licht. Das Triphenylstannyl-Radikal dimerisiert dabei zu Hexaphenyl-distannan. Analoge Verbindungen des Vitamins B₁₂ konnten bisher nicht erhalten werden.

11. Schlußbemerkungen

Im vorliegenden Aufsatz wurden aus der Fülle der bekanntgewordenen Reaktionen des Cobaltatoms in Vitamin B₁₂ und der Modellverbindungen die am wichtigsten erscheinenden herausgestellt. Die Mehrzahl der beschriebenen Reaktionen sind für den Organiker nicht überraschend; für die meisten gibt es Beispiele aus der Chemie nucleophiler oder metallorganischer Agentien. Bedeutsam ist, daß die Organocobalt-Derivate des Vitamins B₁₂ und der Modellverbindungen sowohl stabil als auch reaktiv sind. Vitamin B₁₂ scheint nach allen bisherigen Erfahrungen ein in jeder Hinsicht nach Idealmaßstäben konstruierter Biokatalysator zu sein. Fast alle der strukturellen Besonderheiten des Moleküls sind notwendig, um dem Komplex höchste katalytische Aktivität und Lebensdauer unter den Bedingungen der enzymatischen Reaktion zu verleihen. Die Tatsache, daß die Organometall-Reaktionen des Vitamins B₁₂ mit einfachen Modellverbindungen, den Cobaloximen, simuliert werden können, ist ohne Zweifel erstaunlich. Obwohl in Zukunft möglicherweise noch neue Reaktionen des Vitamins entdeckt werden, kann man schon jetzt mit ziemlicher Sicherheit sagen, daß die supernucleophilen Cobalt(II)-Derivate die eigentlich wirksamen Formen der Vitamin-B₁₂-Coenzyme sind.

Die in diesem Bericht zusammengefaßten Untersuchungsergebnisse wurden in den letzten zwölf Jahren gesammelt. Meinen ehemaligen und jetzigen Mitarbeitern und Kollegen danke ich für ihre aufopfernden Bemühungen.

Eingegangen am 18. Februar 1976 [A 121]

- [1] K. Bernhauer, O. Müller u. F. Wagner, *Angew. Chem.* 75, 1145 (1963); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 3, 200 (1964).
- [2] P. G. Lenhart u. D. Crowfoot-Hodgkin, *Nature* 192, 937 (1961).
- [3] G. N. Schrauzer u. J. Kohnle, *Chem. Ber.* 97, 3056 (1964).
- [4] Siehe z. B. die Zusammenfassungen: a) G. N. Schrauzer, *Acc. Chem. Res.* 1, 97 (1968); b) *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* 31, 583 (1974); c) J. M. Pratt u. P. J. Craig, *Adv. Organomet. Chem.* 11, 331 (1973); d) D. G. Brown, *Progr. Inorg. Chem.* 18, 177 (1973).
- [5] G. Costa, G. Mestroni, G. Tauzer u. L. Stefani, *J. Organometal. Chem.* 6, 181 (1966); G. Costa, G. Mestroni u. L. Stefani, *ibid.* 7, 493 (1967); J. Kwiatek u. J. K. Seyler, *ibid.* 3, 421, 433 (1965).
- [6] G. N. Schrauzer, *Naturwissenschaften* 53, 459 (1966).
- [7] J. M. Pratt: *Inorganic Chemistry of Vitamin B₁₂*. Academic Press, London 1972; *International Union of Pure and Applied Chemistry, Arch. Biochem. Biophys.* 161, iii (1974).
- [8] G. Lenhart, *Chem. Commun.* 1967, 980.
- [9] G. N. Schrauzer, R. J. Windgassen u. J. Kohnle, *Chem. Ber.* 98, 3324 (1965).
- [10] G. N. Schrauzer, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 158, 526 (1969).
- [11] G. N. Schrauzer, E. Deutsch u. R. J. Windgassen, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 2441 (1968).
- [12] G. N. Schrauzer u. E. Deutsch, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 3341 (1969).
- [13] R. G. Pearson, H. Sobel u. J. Songstad, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 319 (1968).
- [14] V. B. Koppenhagen, F. Wagner u. J. J. Pfiffner, *J. Biol. Chem.* 248, 7999 (1973).

- [15] J. H. Weber u. G. N. Schrauzer, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 726 (1970).
- [16] G. N. Schrauzer, L. P. Lee u. J. W. Sibert, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 2997 (1970).
- [17] G. Costa, G. Mestroni, T. Licari u. E. Mestroni, *Inorg. Nucl. Chem. Lett.* 5, 561 (1969).
- [18] K. Farmery u. D. H. Busch, *Chem. Commun.* 1970, 1091.
- [19] J. Halpern u. P. Maher, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 5361 (1965).
- [20] F. R. Jensen, V. Madan u. D. H. Buchanan, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 1414 (1970).
- [21] G. N. Schrauzer u. R. J. Windgassen, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 1999 (1967).
- [22] G. N. Schrauzer, J. H. Weber u. T. M. Beckham, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 7078 (1970).
- [23] R. G. S. Henderson u. J. M. Pratt, *Chem. Commun.* 1967, 387.
- [24] G. N. Schrauzer u. R. J. Holland, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 1505 (1971).
- [25] G. N. Schrauzer u. R. J. Holland, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 4060 (1971).
- [26] G. N. Schrauzer u. L. P. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 6541 (1968).
- [27] S. A. Cockle, H. A. O. Hill, J. M. Pratt u. R. J. P. Williams, *Biochem. Biophys. Acta* 177, 686 (1969).
- [28] G. N. Schrauzer u. R. J. Windgassen, *Chem. Ber.* 99, 602 (1966).
- [29] K. G. Caulton u. F. A. Cotton, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 6517 (1969).
- [30] J. H. Bayston, N. K. King, F. D. Looney u. M. E. Winfield, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 2775 (1969).
- [31] P. W. Schneider, P. F. Phelan u. J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 77 (1969).
- [32] G. N. Schrauzer, A. Ribeiro, L. P. Lee u. R. K. Y. Ho, *Angew. Chem.* 83, 849 (1971); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 10, 807 (1971).
- [33] L. P. Lee u. G. N. Schrauzer, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 5274 (1968).
- [34] G. N. Schrauzer u. L. P. Lee, *Arch. Biochem. Biophys.* 138, 16 (1970).
- [35] G. N. Schrauzer u. R. J. Windgassen, *Nature* 214, 492 (1967).
- [36] G. L. Blackmer, T. M. Vickrey u. J. N. Murx, *J. Organomet. Chem.* 72, 261 (1974).
- [37] R. B. Silverman u. D. Dolphin, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 1686 (1973).
- [38] G. N. Schrauzer, W. J. Michaely u. R. J. Holland, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 2024 (1973).
- [39] T. M. Vickrey, R. N. Katz u. G. N. Schrauzer, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 7248 (1975).
- [40] Siehe dazu z. B. F. R. Jensen u. R. C. Kiskis, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 5820 (1975).
- [41] L. G. Marzilli, L. A. Epps, T. Sorrell u. T. J. Kistenmacher, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 3351 (1975).
- [42] H. Eckert, G. N. Schrauzer u. I. Ugi, *Tetrahedron*, im Druck.
- [43] P. O'Donnell Offenhart, B. H. Offenhart u. M. M. Fung, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 2966 (1970).
- [44] G. N. Schrauzer, J. W. Sibert u. R. J. Windgassen, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 6681 (1968).
- [45] R. Yamada, S. Shimizu u. S. Fukui, *Biochim. Biophys. Acta* 124, 195 (1966).
- [46] R. Yamada, S. Shimizu u. S. Fukui, *Biochim. Biophys. Acta* 124, 197 (1966).
- [47] F. R. Jensen u. R. C. Kiskis, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 5825 (1975).
- [48] C. Fontaine, K. N. V. Duong, C. Merienne, A. Gaudemer u. C. Gianotti, *J. Organomet. Chem.* 38, 167 (1972).
- [49] R. T. Taylor u. M. L. Hanna, *Arch. Biochem. Biophys.* 156, 480 (1973).
- [50] M. Naumburg, K. N. V. Duong u. A. Gaudemer, *J. Organomet. Chem.* 25, 231 (1970).
- [51] G. N. Schrauzer u. R. J. Windgassen, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 3607 (1967).
- [52] G. N. Schrauzer u. R. J. Windgassen, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 3738 (1966); 89, 3607 (1967).
- [53] G. N. Schrauzer u. E. A. Stadlbauer, *Bioinorg. Chem.* 3, 353 (1974).
- [54] E. A. Stadlbauer, R. J. Holland, F. P. Lamm u. G. N. Schrauzer, *Bioinorg. Chem.* 4, 67 (1974).
- [55] D. Dodd u. M. D. Johnson, *Chem. Commun.* 1967, 1371.
- [56] R. Barrett, H. P. C. Hogenkamp u. R. H. Abeles, *J. Biol. Chem.* 241, 1483 (1966).
- [57] G. N. Schrauzer, J. A. Seck, R. J. Holland, T. M. Beckham, E. M. Rubin u. J. W. Sibert, *Bioinorg. Chem.* 2, 93 (1972).
- [58] G. N. Schrauzer, J. A. Seck u. T. M. Beckham, *Bioinorg. Chem.* 2, 211 (1973).
- [59] L. M. Ludwick u. T. L. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 5188 (1969).
- [60] K. L. Brown u. L. L. Ingraham, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 7681 (1974); 97, 4152 (1975).
- [61] G. N. Schrauzer et al., noch unveröffentlicht.
- [62] D. A. Stotter, G. M. Sheldrick u. R. Taylor, *J. Chem. Soc. Dalton* 1975, 2124.
- [63] Wir stellten die Verbindung (23) bereits 1969 im Reinzustand dar [61]; mit DDD wurde eine analoge Substanz mit H anstelle von Cl am γ -Kohlenstoffatom erhalten.
- [64] S. Fukui, S. Shimizu, R. Yamada u. T. Umetani, *Vitamins* 40, 113 (1969).
- [65] G. Agnes, S. Bendle, H. A. O. Hill, F. R. Williams u. R. J. P. Williams, *Chem. Commun.* 1971, 850.
- [66] J. M. Wood, *Naturwissenschaften* 62, 1 (1975).
- [67] G. N. Schrauzer u. G. Kratel, *Chem. Ber.* 102, 2392 (1969).