

Reaktion von Dicyanocobyrinsäure-heptamethylester mit Ascorbinsäure^[**]

Von Albert Gossauer, Burghard Grüning, Ludger Ernst, Wulf Becker und William S. Sheldrick^[*]

Professor Robert B. Woodward zum 60. Geburtstag gewidmet

Bei den meisten Reaktionen des Cyanocobalamins (Vitamin B₁₂), die unter Änderung der Oxidationszahl des komplex gebundenen Cobalt-Ions ablaufen, bilden sich als Nebenprodukte Farbstoffe, die man als stabile gelbe Corrinoide bezeichnet^[1]. Trotz zahlreicher Bemühungen ist es bisher nicht gelungen, die Konstitution dieser Verbindungen aufzuklären. Wegen ihres biologischen (Metabolismus des Vitamin-B₁₂-Coenzym in der lebenden Zelle) sowie pharmakologischen

Interesses (Inkompatibilität von Cyanocobalamin und Vitamin C in Vitamin-Präparaten) haben wir die Bildung derartiger Farbstoffe bei der Reaktion von Ascorbinsäure und Dicyanocobyrinsäure-heptamethylester (1)^[2], der aufgrund seiner Löslichkeit in aprotischen Lösungsmitteln präparative und analytische Vorteile bietet, untersucht.

Die Umsetzung einer Lösung von (1) in Methanol-Wasser mit Ascorbinsäure in Gegenwart von Sauerstoff liefert ein gelbes Corrinoide (4), dessen physikalische Daten in Tabelle 1 zusammengefaßt sind und dessen Konstitution durch Röntgen-Strukturanalyse ermittelt wurde^[3] (Abb. 1).

Die Hydroxy-Gruppe an C-5 (O-5) befindet sich oberhalb der Molekülebene. Aus den Werten der Bindungslängen und -winkel von (4) ist zu entnehmen, daß die Atome des „inneren“

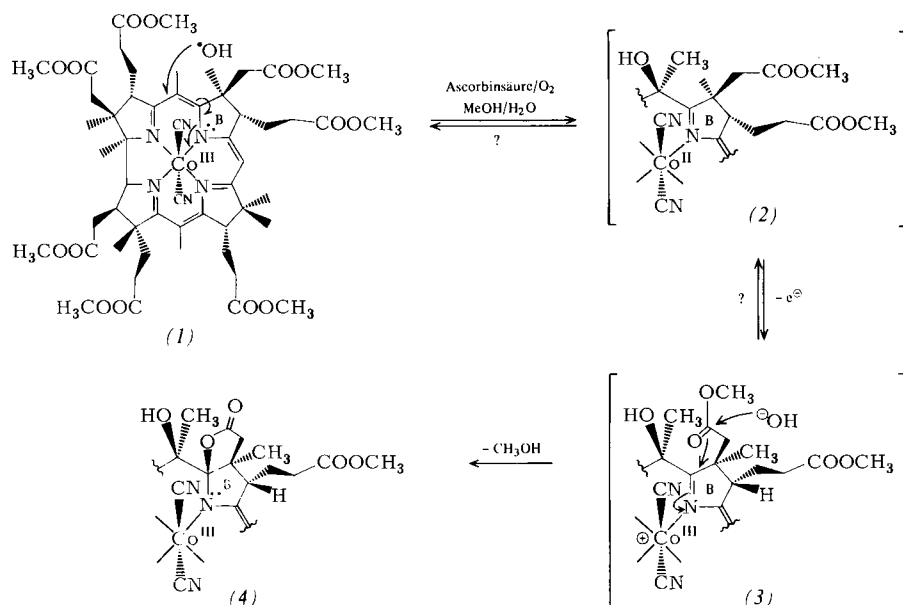


Tabelle 1. Physikalische Eigenschaften der Verbindung (4) [a].

Fp [°C]	UV/VIS (CH ₃ OH) λ _{max} [nm] (log ε)	IR (CHCl ₃) [cm ⁻¹]	¹ H-NMR (100 MHz, CDCl ₃ , TMS intern) δ [ppm]	¹³ C-NMR (25.16 MHz, CDCl ₃ , TMS intern) δ [ppm]
196–197 [b]	488 (4.00)	3410 (asso. OH)	5.39 (OH, gegen D austauschbar); 5.04 (10-H);	191.8 (C-4); 176.8, 175.6, 175.0, 174.4,
177–178 [c]	469 (3.99)	2990 (CH)	4.22 (H-19, d, J = 10 Hz);	174.0, 172.9, 172.8 (2 C), 172.2 u.
	321 (4.02)	2960 (CH)	3.75, 3.70, 3.67, 3.64 (je	172.0 (7 Ester- bzw. Lacton-CO sowie C-
	269 (Sch.)	1785 (Lacton-C=O)	1 OCH ₃); 3.74 (2 × OCH ₃);	9,11,16); 164.6 (C-14); 134.1 u. 129.8 (je 1
	220 (4.73)	1735 (Ester-C=O)	2.17 (15-CH ₃); 1.85 (5-	C≡N); 112.2 (C-6); 100.8 (C-15); 85.6 (C-
		u. a.	CH ₃); 1.44, 1.29 (je 2 ×	10); 84.8 u. 78.9 (C-1.5); 76.1 (C-19); 59.0,
			CH ₃); 1.22, 1.13 (je 1 CH ₃).	56.0 u. 53.7 (C-3,8,13); 58.5 (C-17); 52.4 (2
				CH ₃ O); 52.0 (CH ₃ O); 51.8 (2 CH ₃ O); 51.7
				(CH ₃ O); 50.8, 46.8 u. 45.5 (C-2,7,12); 45.4
				u. 40.7 (CH ₂ an C-2 u. C-7); 40.0 (C-18);
				33.0, 32.5, 32.3, 31.7, 31.2, 30.0, 25.8 u. 23.2
				(restl. CH ₂); 30.7 (pro-S-CH ₃ an C-12); 23.2
				(CH ₃ an C-5); 15.0 (CH ₃ an C-15); 21.7,
				20.1, 18.4, 17.3 u. 16.1 (restl. CH ₃).

[a] Optimale Reaktionsbedingungen: 100 mg (1), 400 mg Ascorbinsäure und 210 mg NaHCO₃ werden in 16 ml Phosphat-Puffer (pH = 7.2) und 10 ml Methanol gelöst. Die Lösung wird mit 2 ml wäßriger EDTA-Lösung (0.01 M) versetzt und 3 h bei 65°C unter Einleiten von Sauerstoff stehengelassen. Das Produkt wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (97:3) isoliert. Man erhält 30% (4) und gewinnt 48% (1) zurück.

[b] Aus Methanol-Ether.

[c] Aus Benzol-n-Hexan.

[*] Doz. Dr. A. Gossauer, Dipl.-Chem. B. Grüning
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität
Schleinitzstraße, D-3300 Braunschweig
Dr. L. Ernst, Dipl.-Chem. W. Becker, Doz. Dr. W. S. Sheldrick
Abteilung für Physikalische Meßtechnik der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH
Mascheroder Weg 1, D-3300 Braunschweig-Stöckheim

[**] 1. Mitteilung zur Konstitution der stabilen gelben Corrinoide. – Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

Ringes zwischen N-22 und N-24 ein Polyazamethin-System mit vier konjugierten Doppelbindungen bilden. Die Bindung (C-15)–(C-16) ist aber wesentlich länger als in vergleichbaren Corrinen (z. B. 1.46 Å in der Cobyrinsäure^[4]). Die Bindung (N-21)–(C-4) bleibt als isolierte Doppelbindung. Die Verbindung (4) kristallisiert mit einem Molekül Methanol, das durch Wasserstoffbrückenbindungen an der „oberen“ CN-Gruppe (O–H...N = 2.67 Å) und an O-5 (O...H–O = 2.66 Å) gebunden ist, sowie mit einem Molekül Wasser, das durch eine

O—H...N-Brücke von 2.82 Å mit der „unteren“ CN-Gruppe verknüpft ist.

Im ^1H -NMR-Spektrum ist die Umwandlung von (1) in (4) vor allem durch die Verlagerung des (C-5)— CH_3 -Signals von $\delta=2.13$ (oder 2.08) nach $\delta=1.85$ und durch das Auftreten eines HO-Signals erkennbar. Charakteristische Unterschiede in den ^{13}C -NMR-Spektren^[5] betreffen: 1. die durch Unterbrechung der Konjugation und Einführung der Hydroxy-Gruppe

