

Hämoglobin als Wegweiser der Forschung in der Komplexchemie

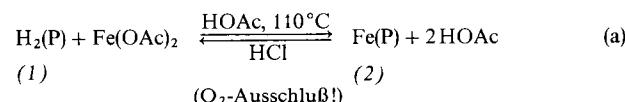
Von Johann Walter Buchler^[*]

Professor Heinrich Nöth zum 50. Geburtstag gewidmet

Das Hämoglobin bewirkt im Blut den Sauerstoff-Transport und gibt ihm seine rote Farbe. Als eines der bestuntersuchten Proteine trägt es den Beinamen „Enzym honoris causa“. Den Chemiker kann ein so bewunderungswürdiger Naturstoff zu drei verschiedenartigen Synthese-Aktivitäten veranlassen: zur Kopie, zur Imitation und zur Variation. Die Kopie bedeutet die Totalsynthese des Original-Moleküls. Eine solche Reproduktion des Hämoglobins als Ziel der Forschung bringt aber keine neuen Erkenntnisse über seine Funktion. Bei der Imitation erreicht man die Wirkung des Originals ganz oder teilweise mit ähnlich gebauten, einfacheren Molekülen, d. h. mit Modellen. Hier ist also die Funktion des Hämoglobins das Ziel der Forschung. Die Variation bedeutet eine Abwandlung des Originals. Indem man sich mehr oder weniger stark von ihm entfernt, lernt man die Faktoren kennen, deren Zusammenwirken die Funktion des Originals begründet. Allen drei Aktivitäten dient das Hämoglobin als Wegweiser der Forschung. Dieser Aufsatz faßt neuere Untersuchungen aus dem Bereich der Komplexchemie zusammen, die vom großen Vorbild des Hämoglobins inspiriert worden sind. Zur Einführung in die Materie dient ein kurzer Abriß der Koordinations-Chemie des Porphinsystems.

1. Einleitung: Zur Koordinations-Chemie des Porphinliganden

Porphin [$\text{H}_2(\text{P})$; (1)], der Grundkörper aller Porphyrine^[1], enthält vier Pyrrolringe, die über Methinbrücken zu einem Makrocyclus verknüpft sind (siehe Abb. 1 und Tabelle 1). An zwei gegenüberliegenden der vier zentralen Stickstoffatome stehen bewegliche Protonen, die sich mit Basen abspalten lassen. Im so entstehenden Porphin-Dianion (P^{2-}) weisen vier freie Elektronenpaare nach innen; aufgrund seiner Aromatizität bildet es ein starres, planares, geschlossenes, vierzähniges Chelat-Ligandsystem, in dessen zentrale Öffnung Metallionen passender Größe eintreten können^[2-8]. Dieser Vorgang heißt „Metallierung“ und ist für das wichtige Fe^{II} -Ion in Gl. (a) dargestellt; die wegen der Starrheit des Porphinsystems im allgemeinen langsame Reaktion folgt einem komplizierten Mechanismus, da in ihrem Verlauf sehr viele Bindungen zu lösen und neu zu schließen sind^[5, 6].



Der Charakter eines starren, geschlossenen Chelats erklärt auch die bemerkenswerte Stabilität der Porphyrinkomplexe; für ein dem Fe^{II}-Porphin verwandtes Zn^{II}-Porphin wird eine Bildungskonstante von mindestens 10^{16} angegeben^[5c]. Nichtsdestoweniger lassen sich viele Metallionen aus Porphyrinkomplexen mit starken Säuren wieder abspalten. Beim Fe^{II}-Ion genügt für diese „Entmetallierung“ in Umkehrung von Gl. (a) bereits verdünnte Salzsäure.

Mit dem Aufbau des planaren Chelats $\text{Fe}(\text{P})$ (2), eines im klassischen Sinne „innerkomplexen Salzes“, sind die komplexchemischen Möglichkeiten des Systems keineswegs erschöpft. Die vier Stickstoffatome des Porphinliganden besetzen

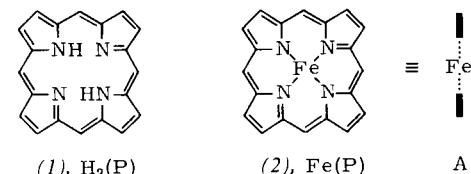


Abb. 1. Formeln des Porphins (1), des unsubstituierten Grundkörpers aller Porphyrine, und des Porphinatoeisens (Eisenporphyrins) (2), des Grundkörpers aller Hämee.

Tabelle 1. Zusammenstellung der Abkürzungen.

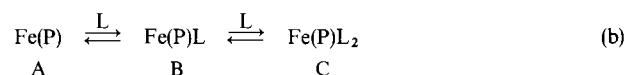
Allgemeine Symbole

M: zentrales Metallion, L: axialer Donor-Ligand (neutral oder anionoid),
 X: einwertiges Anion, H_2P : unsubstituiertes Porphin (1)

Spezielle Symbole

- a) Hämoglobine
[Hb]: monomeres Hämoglobin, [Mb]: Myoglobin
- b) Metallfreie Porphyrine (Beispiele)
H₂(Proto): Protoporphyrin-IX [vgl. (3a)], H₂(Meso-DME): Mesoporphyrin-IX-dimethylester [vgl. (3d)], H₂(TPP): *meso*-Tetra(*p*-tolyl)porphyrin [vgl. (6j)], H₂(OEP): Octaethylporphyrin [vgl. (7a)]; H₂(Pc): Phthalocyanin
- c) Organische Lösungsmittel oder Axial-Liganden oder deren korrespondierende Säuren
Py: Pyridin, HM: Imidazol, 1-MeIM: 1-Methylimidazol, 2-MeIM: 2-Methylimidazol, THF: Tetrahydrofuran, DMF: Dimethylformamid, MeCN: Acetonitril, PR₃: Triorganylphosphan, HOAc: Essigsäure, H(acac): 2,4-Pentandion (Acetylaceton)

in (2) die Ecken eines Quadrats, das man in der schematischen Balken-Darstellung A in seitlicher Richtung betrachtet (Abb. 1 und 2). Dieses Quadrat kann in (2) nach Anlagerung eines neutralen Donor-Liganden L die Basis einer Pyramide B, nach Aufnahme zweier Donor-Moleküle die äquatoriale Ebene eines mehr oder weniger tetragonal verzerrten Oktaeders C bilden (Abb. 2); die Donor-Moleküle L fungieren in den nach Gl. (b) entstehenden Komplexen B und C als „axiale“ Liganden.



[*] Prof. Dr. J. W. Buchler
Institut für Anorganische Chemie der Technischen Hochschule
Templergraben 55, D-5100 Aachen

Während die d^6 -Elektronenkonfiguration des Fe^{II} -Ions die Bildung des auch bei anderen zentralen Metallionen sehr häufigen Koordinationstyps C begünstigt, weist das teilweise oder ganz gefüllte, sich in axialer Richtung erstreckende d_{z^2} -Orbital der Konfigurationen d^7 , d^8 und d^9 die axialen Donor-Liganden zurück, so daß bei Porphyrinkomplexen mit Co^{II} , Ni^{II} , Cu^{II} und isoelektronischen und gruppenhomologen Ionen der Koordinationstyp A überwiegt^[3-9].

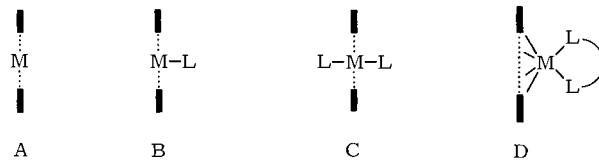


Abb. 2. Die wichtigsten Koordinationstypen der Metallporphyrine. A: Quadrat [siehe (2)]; B: quadratische Pyramide; C: verzerrtes Oktaeder (*trans*-Konfiguration); D: *cis*-Konfiguration bei Anlagerung eines zweizähnigen Chelat-Liganden $L \sim L$ (siehe Abschnitt 7.1).

Im folgenden wird sich zeigen, daß gerade die Möglichkeit der Anlagerung axialer Liganden die entscheidende Voraussetzung für die biologische Funktion der Eisenporphyrine ist.

Die nach 1950 einsetzende Blüte der Organometall-Chemie hat bewirkt, daß nach den bedeutenden Beiträgen von *Richard Willstätter*^[10] und *Hans Fischer*^[1, 11] nunmehr sämtliche Metalle sowie die Elemente Bor, Silicium, Germanium und Phosphor ins Porphyrinsystem eingebaut worden sind^[3-9]. Die Forschung auf diesem Gebiet ist überdies gekennzeichnet durch eine intensive Anwendung der physikalisch-apparativen Meßtechnik^[3, 4], besonders der Röntgen-Strukturanalyse^[12] und der Elektronenspinresonanz-Spektroskopie^[13]. Damit ist die Koordinations-Chemie der Metallporphyrine ein durchaus eigenständiges Teilgebiet der Komplexchemie geworden. Systematische Darstellungen dieses Arbeitsgebiets liegen inzwischen als Teile neuerer Monographien und als Übersichtsaufsätze vor^[3-7].

Die enorme Aktivität auf dem Porphyringebiet (allein im Journal of the American Chemical Society erschienen 1975 44 Publikationen!) ist durch das große Interesse der Chemiker an den Häm-Proteinen hervorgerufen worden, die im lebenden Organismus den molekularen Sauerstoff transportieren und für die verschiedensten Oxidationsprozesse bereitstellen^[14]. Trotzdem ist dieses Gebiet unter den Chemikern noch wenig populär. Im vorliegenden Aufsatz soll das Hämoglobin die Rolle eines Wegweisers durch die Metallporphyrin-Chemie übernehmen. Alle anderen Häm-Proteine werden hier nicht behandelt.

2. Die wichtigsten Eigenschaften des Hämoglobins und des Myoglobins

Human-Hämoglobin ist ein globuläres Protein der Molmasse 64500, dem die Erythrocyten ihre rote Farbe (Abb. 3) und die Fähigkeit verdanken, molekularen Sauerstoff zu transportieren^[14-17]. Die Struktur des Hämoglobins ist in unterschiedlichen Ligandierungszuständen an Einkristallen röntgenographisch bis zur Auflösung von 2 Å bestimmt worden^[18]. Da Hämoglobin aus vier assoziierten Peptidketten (je zwei α - und zwei β -Ketten) besteht, lässt es sich in seiner ligandenfreien Form kurz mit der Formel $[\text{Fe}(\text{Proto})\text{G}]_4$ beschreiben, wobei der Buchstabe G das Apoenzym einer Untereinheit, nämlich das Globin, und Fe(Proto) das Coenzym, nämlich

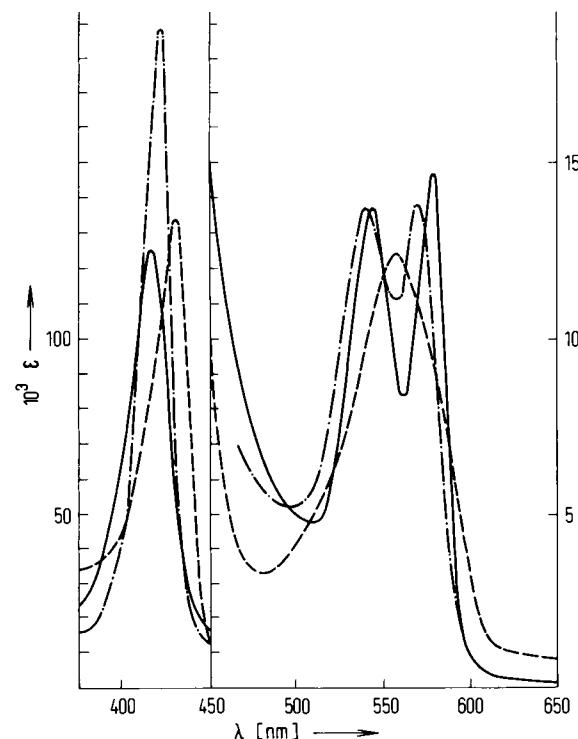


Abb. 3. Optisches Spektrum des Oxyhämoglobins $[\text{Hb} \cdot \text{O}_2]_4$ (—), des Desoxyhämoglobins $[\text{Hb}]_4$ (—) und des Carbonylhämoglobins $[\text{Hb} \cdot \text{CO}]_4$ (---) bei $\text{pH} = 7$, 20°C (siehe Abb. 4). Das längstwellige Absorptionsmaximum wird als „ α -Bande“ bezeichnet (nach [15]).

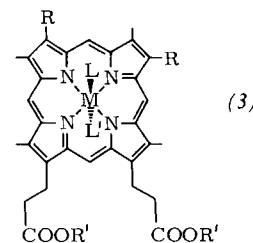


Tabelle 2. Zusammenstellung von Metallporphyrinen (3) natürlichen Ursprungs. (Abkürzungen siehe Tabelle 1.)

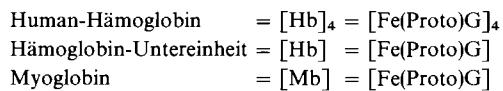
M	L	L'	R	R'	Abkürzung	
(3a)	Fe	—	—	CH=CH ₂	H	Fe(Proto)
(3b)	Fe	Cl	—	CH=CH ₂	H	
(3c)	Fe	—	—	CH=CH ₂	CH ₃	Fe(Proto-DME)
(3d)	Fe	—	—	C ₂ H ₅	CH ₃	Fe(Meso-DME)
(3e)	Fe	—	—	H	CH ₃	
(3f)	Fe	HIm	HIm	C ₂ H ₅	H	
(3g)	Fe	—	—	CH=CH ₂	C ₂ H ₅	
(3h)	Co	Py	—	CH=CH ₂	CH ₃	
(3i)	Co	—	—	CH=CH ₂	H	Co(Proto)
(3j)	Yb	acac	—	C ₂ H ₅	CH ₃	

das Häm (3a) symbolisieren; (3a) ist das Eisen(II)-Chelat des Protoporphyrins-IX (Tabelle 2).

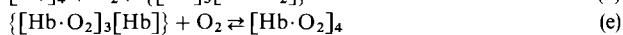
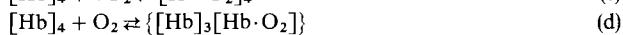
Myoglobin (Molmasse 17000), das in den Muskelzellen den Sauerstoff auf dem Weg zu den Mitochondrien übernimmt und dadurch dessen Diffusion beschleunigt, unterscheidet sich in der Zusammensetzung und in der Struktur nur geringfügig von einer Untereinheit des Hämoglobins, und zwar in der Globinkomponente. Daher kann es in Anlehnung an das Hämoglobin durch die Formel $[\text{Fe}(\text{Proto})\text{G}]$ (s. o.) wiedergegeben werden.

Der Terminus Hämoglobin wird heute übrigens auch im weiteren Sinne als Gattungsname für alle Häm-Proteine verwendet, die Sauerstoff reversibel addieren und transportieren^[16]. In der physiologisch-chemischen Literatur werden für

ligandenfreies Hämoglobin oder Myoglobin die Abkürzungen Hb oder Mb verwendet. Deren Gebrauch geschieht für Hb ohne Rücksicht auf den Assoziationszustand; man bedenke, daß es auch Hämoglobine gibt, die nur aus einer einzigen Peptidkette bestehen^[16]. Dieser Umstand ist für den Außenstehenden gelegentlich höchst irreführend. Deshalb soll in diesem Aufsatz der Assoziationszustand stets ausgedrückt werden. Die jeweilige Abkürzung erscheint dann in eckigen Klammern:



Die Struktur und die Funktion der Hämoglobine sind unter besonderer Berücksichtigung der Globin-Komponente aus der Sicht des Proteinchemikers von *Buse* gewürdigt worden^[16]. Die Änderungen der Quartär- und der Tertiärstruktur („Allosterie“) werden durch „allosterische Effektoren“ hervorgerufen, das sind niedermolekulare Substanzen, die mit dem Protein reagieren. Auf der Allosterie beruhen z. B. der „Bohr-Effekt“, d. h. die pH-Abhängigkeit des Brutto-Oxygenierungsgleichgewichts [Gl. (c)] mit Wasserstoff-Ionen als Effektoren, oder die „Kooperativität“ der Sauerstoff-Aufnahme, bei der der gebundene Sauerstoff selbst als Effektor dient; dies hat die Assoziation, z. B. zu $[\text{Hb}]_4$, als Voraussetzung. Der erste Teilschritt der Sauerstoff-Aufnahme [Gl. (d)] hat nämlich entgegen der normalen chemischen Erwartung eine deutlich geringere Triebkraft als der letzte Teilschritt [Gl. (e)]. Dadurch wird erreicht, daß gerade im sauerstoffarmen Milieu – weit entfernt von der Lunge – der gebundene Sauerstoff leichter abgegeben wird. Schließlich besorgt $[\text{Hb}]_4$ auch zu etwa 60 % den Rücktransport des bei der Zellatmung produzierten Kohlendioxids in die Lunge; hieran ist aber das Häm selbst nicht beteiligt^[14–16]. Auf diese Effekte kann hier nicht weiter eingegangen werden.



Hier möge es genügen, gewissermaßen in einer Karikatur die für den Anorganiker wesentlichen Charakterzüge der Hämoglobine hervorzuheben, indem wir uns die essentielle Chemie eines monomeren Hämoglobins $[\text{Hb}]$ vergegenwärtigen. Das in Abbildung 4 gezeigte Schema gilt damit für eine einzelne Untereinheit des Human-Hämoglobins, aber auch für das Myoglobin $[\text{Mb}]$.

2.1. Komplexchemie des Hämoglobins

Im Desoxyhämoglobin $[\text{Hb}]_4$ [vgl. (4a)] ist das Eisen(II)-Ion pentakoordiniert (Typ B, Abb. 1), zeigt ein effektives magnetisches Moment $\mu_{\text{eff}} = 5.4 \text{ B.M.}$ ^[19] und ragt aus der Ebene des Protoporphyrins^[12, 18] um etwa 50–60 pm heraus. Die Hämkomponente, $\text{Fe}(\text{Proto})$ (3a), wird durch van-der-Waals-Kontakte sowie durch die koordinative Bindung an das in (4a) gezeigte Stickstoffatom in der Tasche des Globins festgehalten. Dieses N-Atom gehört zum Imidazolrest des „proximalen“ Histidins, das zwar zur Fixierung des Häms im Globin nicht unbedingt erforderlich ist, aber die Ligandierung ganz wesentlich beeinflußt und wahrscheinlich auch die allosteri-

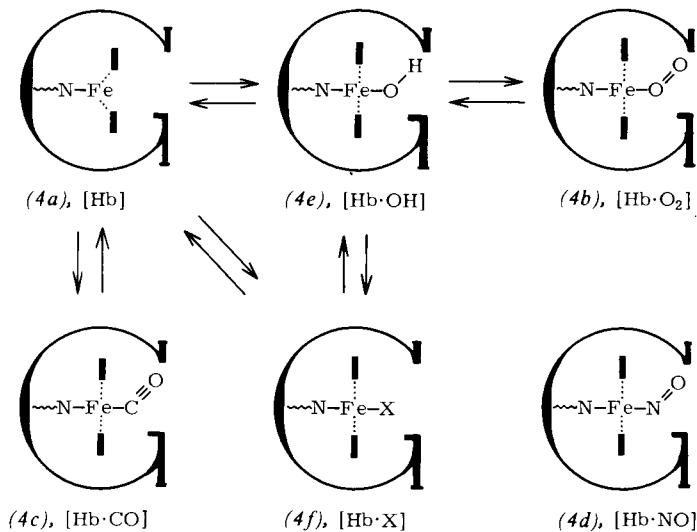


Abb. 4. Schematische Darstellung der essentiellen Chemie einer Hämoglobineinheit $[\text{Hb}]$ oder des Myoglobins (anstelle von $[\text{Hb}]$ ist dann $[\text{Mb}]$ zu setzen). Der Buchstabe G symbolisiert die Proteinkomponente, das Globin.

schen Effekte weiterleitet. Das auf der gegenüberliegenden Seite der Hämscheibe liegende, in (4a) nicht gezeichnete „distale“ Histidin ist nicht zur Koordination an das Häm-Eisen befähigt, da es zu weit entfernt ist; es ist zwar nicht wesentlich für die O_2 -Bindung, scheint aber den Zutritt des Liganden zum Bindungsort zu beeinflussen^[17, 18].

$[\text{Hb}]_4$ setzt sich unter physiologischen Bedingungen (37°C) mit molekularem Sauerstoff zu Oxyhämoglobin $[\text{Hb}\cdot\text{O}_2]_4$ [vgl. (4b)] um, mit Kohlenmonoxid oder Stickoxid entstehen Carboxylhämoglobin $[\text{Hb}\cdot\text{CO}]_4$ [vgl. (4c)] bzw. Nitrosylhämoglobin $[\text{Hb}\cdot\text{NO}]_4$ [vgl. (4d)]. Die reversiblen Reaktionen sind von charakteristischen Änderungen der optischen Spektren begleitet (Abb. 3). Die Assoziationskonstanten (K_{ass}) für die Gleichgewichte der Monomeren verhalten sich bei etwa vergleichbaren pH-Werten ungefähr folgendermaßen:

$$K_{\text{ass}}(4a) \rightleftharpoons (4b) : K_{\text{ass}}(4a) \rightleftharpoons (4c) : K_{\text{ass}}(4a) \rightleftharpoons (4d) = 1 : 4 \cdot 10^2 : 5 \cdot 10^5^{[15]}$$

Die Bindung von CO oder NO ist also gegenüber der O_2 -Aufnahme begünstigt. Dies gilt für $[\text{Hb}]_4$, $[\text{Mb}]$ und eine Reihe weiterer Häm-Proteine in der Fe^{II} -Form und bedingt die große Gifigkeit von CO oder NO für den Organismus. Da $[\text{Hb}\cdot\text{CO}]_4$ und $[\text{Hb}\cdot\text{NO}]_4$ sehr viel langsamer dissoziieren als $[\text{Hb}\cdot\text{O}_2]_4$ ^[20], kann ein Kettenraucher gut 10 % seines Hämoglobins durch das im Rauch enthaltene Kohlenmonoxid lahmlegen^[21]! Die Addukte $[\text{Hb}\cdot\text{O}_2]_4$ und $[\text{Hb}\cdot\text{CO}]_4$ sind im Gegensatz zu $[\text{Hb}]_4$ diamagnetisch, $[\text{Hb}\cdot\text{NO}]_4$ zeigt ein ungepaartes Elektron. Die Addukte liegen daher im „low-spin“-Zustand vor^[19].

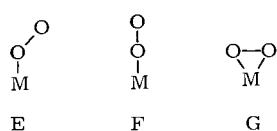
Der Oxygenierung von $[\text{Hb}]_4$ zu $[\text{Hb}\cdot\text{O}_2]_4$ folgt im kristallinen Produkt und zu einem geringen Prozentsatz auch unter normalen Stoffwechselbedingungen im Blut eine Oxidation zu „Methämoglobin“ $[\text{Hb}\cdot\text{OH}]_4$ [vgl. (4e)], das an jedem Fe^{III} -Ion nunmehr eine OH-Gruppe enthält, die sich zum Aquokomplex („saures Methämoglobin“) protonieren läßt. $[\text{Hb}\cdot\text{OH}]_4$ liefert mit Anionen X^- (z. B. $X = \text{F}, \text{OAc}, \text{CN}, \text{N}_3$) eine Reihe weiterer Ferrihämoglobine $[\text{Hb}\cdot X]_4$ [vgl. (4f)], deren magnetische Momente für $X = \text{OH}$ oder F einen reinen „high-spin“-Zustand, für $X = \text{N}_3$ einen „intermediate-

spin“- und für $X = CN$ einen „low-spin“-Zustand anzeigen^[19]. Im Blut wird $[Hb \cdot OH]_4$ ständig wieder zu $[Hb]_4$ reduziert, und zwar durch das „Reparatur-Enzym“ Methämoglobin-Reduktase^[22]. Wenn sich unter abnormen Stoffwechselbedingungen (z. B. bei Vergiftungen mit Nitriten) ein lebensgefährlich hoher Anteil von $[Hb \cdot OH]_4$ im Blut gebildet haben sollte („Methämoglobinämie“), so kann dieser durch intravenöse Injektion von Redoxüberträgern wie Methylenblau oder Toluidinblau wieder in $[Hb]_4$ überführt werden^[21]. – Pottwalmetmyoglobin, $[Mb \cdot OH]$, war übrigens das erste Protein, dessen Kristallstruktur röntgenographisch bestimmt wurde^[23].

Alle Röntgen-Strukturanalysen^[18], die bisher an Carbonylhämoglobinen durchgeführt worden sind, deuten auf das Vorliegen einer gewinkelten Fe—CO-Einheit hin ($\angle Fe—C—O \approx 145^\circ$). Auf dieses für den Komplexchemiker bemerkenswerte Ergebnis hat erstmals *Huber* in seiner Untersuchung des dem Insekt *Chironomus thummi* entstammenden $[Hb \cdot CO]$ hingewiesen^[24]. Nur in einem einzigen Carbonylkomplex ist bisher eine gewinkelte M—C—O-Einheit gefunden worden, und zwar in $Mn_2(AsMe_2)(CO)_6C_5H_5$; die Abknickung einer terminalen Mn—CO-Gruppe wird auf sterische Behinderung durch Nachbargruppen zurückgeführt^[25]. Auch das distale Histidin ist im Globin derart orientiert, daß es einem zur Porphinebene senkrecht am Eisen haftenden Kohlenmonoxid- oder Cyanidliganden im Wege steht; dadurch wird entweder die Fe—C—O-Einheit wie in (4b) geknickt, oder die Fe—C—O-Achse von der Normalen der Porphinfläche abgekippt. Zwischen diesen Möglichkeiten ist gegenwärtig noch nicht zu unterscheiden. Dagegen passen gewinkelte zwei- oder dreiatomige Liganden, z. B. Azid oder Hydroxid, in die Hämtasche besser hinein^[18]. Diesen Aspekten wurde auch in Abbildung 4 Rechnung getragen, die damit die in Abschnitt 2.2 und 4 behandelten Ergebnisse für $[Hb \cdot O_2]_4$ und $[Hb \cdot NO]_4$ vorwegnimmt.

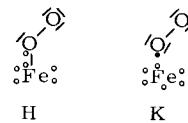
2.2. Zur Natur der Dioxygenleisen-Gruppierung im Oxyhämoglobin

Die Struktur und die Valenzelektronen-Verteilung der Dioxygenleisen-Einheit in $[Hb \cdot O_2]_4$ oder $[Mb \cdot O_2]$ ist seit langem Gegenstand einer lebhaften Diskussion^[26–32], die hier nicht im einzelnen wieder aufgegriffen werden soll. Leider gelingt es noch nicht, die oxygenierten Formen röntgenographisch zu untersuchen, da während der langwierigen Datensammlung Autoxidation zu $[Hb \cdot OH]_4$ erfolgt. Auch ist die Auflösung der Strukturbestimmungen nicht genügend groß, um die Ortskoordinaten der Nachbaratome des Eisens mit der Genauigkeit zu ermitteln, wie sie heute an niedermolekularen Komplexen erzielt werden kann.



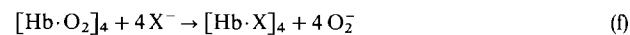
Eine direkte Entscheidung zwischen den drei möglichen Konfigurationen der FeO_2 -Einheit in (4b), nämlich der einzähnig-gewinkelten (E), der einzähnig-linearen (F) oder der

zweizähnigen Anordnung (G) kann daher noch nicht an einem Hämoglobin getroffen werden. Die in Abbildung 4 gewählte gewinkelte Anordnung E ist schon 1949 von *Pauling* vorgeschlagen worden^[26]; die von *Griffith* 1956 erstmals diskutierte Form G^[27] wäre ein π -Komplex des Fe^{II} oder ein Peroxokomplex des Fe^{IV} . Für die lineare Anordnung F fehlen in der anorganischen Chemie jedwede Beispiele.



Die in Abschnitt 5 und 6 beschriebenen Experimente zeigen, daß die synthetischen O_2 -Addukte von einkernigen Eisen(II)- und Cobalt(II)-Komplexen eine gewinkelte Struktur vom Typ E haben. Eine solche ist damit auch für (4b) selbst wahrscheinlich. Wie das O_2 -Molekül, so lassen sich auch dessen Addukte nicht widerspruchsfrei mit Valenzstrichen formulieren: *Pauling* schlägt die Formel H vor^[26], in der das Eisen zweiseitig ist; diese Formel erklärt zunächst den scheinbaren Diamagnetismus des Addukts. Die von *Weiss* in die Diskussion gebrachte Formel K^[28] zeigt $[Fe(Proto)O_2 \cdot G]$ als neutralen Komplex des Hyperoxid-Ions $[O_2]^-$. (In den Formeln bedeuten Kreise die d-Elektronen des Eisens, Punkte und Striche die Valenzelektronen bzw. -elektronenpaare des Sauerstoffs.) In K ist schwer verständlich, wie die beiden am Fe^{III} -Ion einerseits und am terminalen O-Atom andererseits verbleibenden, ungepaarten Elektronen zu einem diamagnetischen System koppeln können. Neueste, sehr genaue Messungen der magnetischen Suszeptibilität zeigen, daß $[Hb \cdot O_2]_4$ einen Restparamagnetismus aufweist, aus dessen Temperaturabhängigkeit zwischen 3 und 50 K auf eine Austauschwechselwirkung mit einer Koppelungskonstante $J = 12$ K zwischen den beiden ($S = \frac{1}{2}$)-Systemen eines Fe^{3+} -Ions und eines O_2^- -Ions geschlossen werden kann^[29].

Die Formel K beschreibt noch einige andere Eigenschaften von (4b) richtig und wird deshalb gegenwärtig bevorzugt. Beispielsweise spricht die in (4a) und (4c) fehlende, in (4b), (4e) und (4f) aber vorhandene schwache Lichtabsorption im nahen Infrarot bei 900–1100 nm für Fe^{III} in den letztgenannten Hämoglobin-Derivaten. Außerdem findet man eine für das koordinierte Hyperoxid-Ion charakteristische O—O-Valenzfrequenz von etwa 1100 cm^{-1} im IR-Spektrum von $[Hb \cdot O_2]_4$ und $[Mb \cdot O_2]$ ^[30a–30c]. Weiter wird bei der Einwirkung von Cl^- auf $[Hb \cdot O_2]_4$ in wäßriger Lösung das gemäß Gl. (f) ($X = Cl$) in nucleophiler Substitution vom Häm verdrängte Hyperoxid-Ion (oder HO_2 -Radikal) nachweisbar. Die bereits diskutierte, im Blut ständig eintretende Methämoglobinbildung läßt sich so erklären; das freigesetzte Hyperoxid wird ebenfalls enzymatisch unschädlich gemacht. Auch andere Methämoglobine $[Hb \cdot X]_4$ [vgl. (4f), $X = N_3$, SCN, OCN, F] können direkt durch einen Austausch der Anionen nach Gl. (f) gewonnen werden^[30d, 30e].



Nach neuen quantenmechanischen ab-initio-Rechnungen ist die Pauling-Konfiguration E um den hohen Betrag von 55 $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ energieärmer als die Griffith-Konfiguration G. Aus der errechneten Elektroneutralität des O_2 -Liganden wird aller-

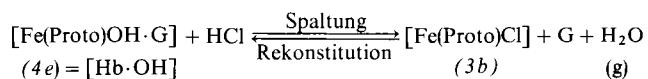
dings auf ein Vorherrschen der Elektronenkonfiguration H geschlossen^[31]. Die Berechnungen sind mit einer groben Vereinfachung durchgeführt worden: Es wurde NH₃ als zum O₂-Molekül *trans*-ständige Base eingesetzt. Dies dürfte den experimentell nachgewiesenen π -Bindungsanteilen des 1Imidazols^[17] nicht genügend Rechnung tragen.

Die besondere Wirkung der Porphyrin- und der Globinkomponente wird offensichtlich, wenn man das Verhalten des Fe^{II}-Ions im Hämoglobin und in Wasser bei pH = 7 vergleicht: Dort rasche reversible Oxygenierung, hier äußerst langsame (in alkalischen Milieu wesentlich schnellere), irreversible Autoxidation. Die synthetischen Experimente der *Variation* und der *Imitation*, denen wir uns später zuwenden, werden helfen, diesen Gegensatz aufzuklären. Zunächst seien jedoch einige Notizen über eine *Kopie* des Hämoglobins vorausgeschickt.

3. Kopie: Bemerkungen zu einer Totalsynthese des Hämoglobins

Die Totalsynthese eines Naturstoffes, d. h. die Herstellung seiner Kopie *in vitro* (nicht enzymatisch), gibt zwar keinen Aufschluß über seine Wirkungsweise, ihre Realisierung liefert dem Chemiker aber die notwendigen Methoden, die ihm die Variation oder die Imitation des Moleküls erlauben und ihm so Aufschluß über seine Funktion verschaffen. Mit der Totalsynthese des Hämins (3b) und damit auch des Häms (3a) gelang Hans Fischer 1929 die Kopie des Coenzyms von Hämoglobin^[33].

Die Gewinnung von Hämin (3b) aus Blut ist jedoch weniger aufwendig als die Synthese. Das Blut wird zunächst mit Citrat behandelt, das die in ihm vorhandenen Calcium-Ionen bindet und es dadurch ungerinnbar macht (Hemmung der Fibrinbildung). Durch einen osmotischen Schock mit Wasser werden dann die Erythrocyten zum Platzen gebracht (Hämolyse). Nach Zentrifugieren verbleibt beim Arbeiten an Luft [Hb-OH]₄ in der wäßrigen Phase. Durch Zugabe von Strontiumchlorid und Aceton wird das Globin denaturiert und ausgefällt^[34]. Das intakte Globin läßt sich mit verdünnter Salzsäure in Aceton bei -20°C abscheiden^[15]. In der Lösung verbleibt in beiden Fällen das Hämin; der Prozeß folgt Gl. (g).



Die „Rekstitution“, d. h. die Wiedervereinigung des Häms (3a) und des intakten Globins, gelang erstmals Hill und Holden 1926^[35]. Der Bruttoprozeß verläuft zunächst nach der Umkehrung von Gl. (g). Das primär entstehende [Hb-OH] (4e) wird dann zu seinerseits intaktem [Hb] (4a) reduziert (siehe auch Abschnitt 4). Das Gleichgewicht (g) liegt in schwach alkalischen Milieu (pH = 7.2–8.0) ganz auf der linken Seite^[15].

Gegenwärtig fehlt noch die Totalsynthese des Apoenzyms. Sie ist nach dem heutigen Stand der Proteinforschung denkbar. Für die Variation des Globins sorgt eine Vielfalt von artspezifischen Globin-Varianten oder Globin-Mutanten, die in der Aminosäuresequenz charakteristische, zu Funktionsänderungen führende Substitutionen oder Deletionen aufweisen^[15, 16, 36].

4. Variation I: Abspaltung der Globinkomponente – Komplexchemie der Häme und Hämine

Die Variation der Globinkomponente anhand der von der Natur gelieferten Mutanten ist Sache der Proteinchemiker^[16, 36]. Obwohl dieses Gebiet auch für den Anorganiker aufschlußreich ist, soll hier nur eine einzige Variation, nämlich die völlige Auslassung des Globins, behandelt werden. Die essentielle Chemie des Häms (3a), das mit Donorsolvans-Molekülen L (Beispiele: L = THF, DMF, Py) bevorzugt als Komplex Fe(P)L₂ [Gl. (b)] vorliegt, ist in Abbildung 5 dargestellt. Diese Hämochromes (früher: Hämochromogene) (5a), die Carbonylhäme (5g) und die Hämine (5f) sind seit langem bekannt^[11], während die übrigen Spezies erst im letzten Jahrzehnt in Substanz isoliert und spektroskopisch charakterisiert wurden.

Wegen der stark polaren Carboxylgruppen und der labilen Vinylgruppen ist die Verwendung des aus Blut über das Hämin (3b) zugänglichen Protohäms (3a) unpraktisch. Man verzerrt daher gern zum Dimethylester [Fe(Proto-DME); (3c)] oder hydriert weiter zum Mesoporphyrin-Derivat [Fe(Meso-DME); (3d)]. Vielfach eliminiert man die labilen Vinylgruppen vollständig und arbeitet dann mit dem Deuteroporphyrin-IX-dimethylester-Derivat (3e). Wer diese Schritte sowie die unübersichtliche Spektren verursachende, unsymmetrische Substituentenverteilung scheut, greift zum wohlfeilen Tetraphenylporphyrin [H₂(TPP)], das in einem Schritt aus Pyrrol

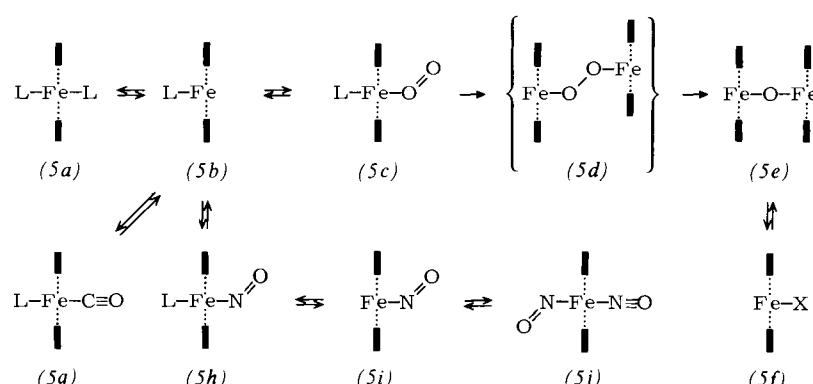


Abb. 5. Schematische Darstellung der essentiellen Chemie der Häme Fe(P), speziell des Eisen(II)-protoporphyrins Fe(Proto) (3a) oder der entsprechenden Derivate des Tetraphenylporphyrins Fe(TPP) (6a) oder Octaethylporphyrins Fe(OEP) (7a). Die Koordinationstypen werden als (5a)–(5j) bezeichnet.

und Benzaldehyd bereitet werden kann^[3, 4, 37], oder zum kostbaren, aber am besten zu handhabenden Octaethylporphyrin [H₂(OEP)]. Eisen-Einbau nach Gl. (a) oder mit Eisen(II)-2,4-pentandionat^[9, 38] liefert die Hämme Fe(TPP) (6a) oder Fe(OEP) (7a) (siehe Tabelle 3 und 4). Alle Hämme sind in Lösung äußerst lufotempfindlich und werden sehr leicht zu Häminen (5f) autoxidiert, die man üblicherweise nach dem Eisen-Einbau isoliert. Sehr bequem ist der schon von *Hans Fischer*^[1] beschriebene Eisen-Einbau mit FeCl₃ in siedendem Eisessig und Natriumacetat. Das Porphin wird dabei aus einer Extraktionshülse über etwa einen Tag herausgelöst; beim Abkühlen kristallisiert das Chlorohämin Fe(P)Cl (5f), X=Cl.

Die Eisen-Einführung in das wesentlich labilere H₂(Proto), d. h. in eisenfreies (3a), erfordert größere Vorsicht. Man vereinigt unter Luftausschluß eine Lösung von H₂(Proto) in Pyridin mit einer Lösung von (NH₄)₂Fe(SO₄)₂·6H₂O in reinem Eisessig und erwärmt 1 h auf 80°C. Das entstandene Fe(Proto) (3a) wird in der Kälte mit Luft oxidiert und bei der Aufarbeitung mit HCl in Hämin (3b) übergeführt^[2, 3, 34b].

Nach Einwirkung von Reduktionsmitteln wie Natriumdiethionit, Hydrazin, Chrom(II)-2,4-pentandionat, NaBH₄ oder Palladium/Calciumhydrid lassen sich aus Häminlösungen durch Zugabe der entsprechenden neutralen Liganden L, z. B. Pyridin oder 1-Methylimidazol, und Einengen die festen Hämochrome (5a) abscheiden^[1-4]. Diese gehen durch Einwirkung von Kohlenmonoxid oder Stickstoffoxid in die ebenfalls kristallisierbaren Carbonylhämme (5g)^[1-4, 39] bzw. Nitrosylhämme (5h)^[40-43] über. In (5h) wird der zur Nitrosylgruppe

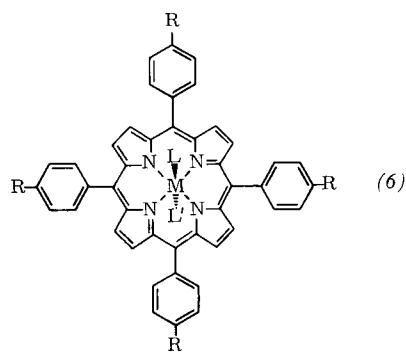


Tabelle 3. Beispiele für Metall-tetraarylporphyrine (6). (Abkürzungen siehe Tabelle 1.)

M	R	L	L'
(6a)	Fe	H	—
(6b)	Fe	H	CO
(6c)	Fe	H	NO
(6d)	Fe	H	NO
(6e)	Fe	H	2-MeIm
(6f)	Co	OMe	Py
(6g)	Co	H	—
(6h)	Mn	H	Py
(6i)	Cr	H	Py
(6j)	Os	Me	—
(6k)	Os	Me	N ₂
(6l)	Ru	H	CO

trans-ständige Ligand L leicht unter Bildung von (5i) abgespalten. Dieser Effekt konnte kürzlich auch an [Hb·NO]₄ nachgewiesen werden^[40b, 40c]. Die Strukturen des Carbonylhämms Fe(TPP)CO(Py) (6b)^[39g] und der Nitrosylhämme

Fe(TPP)NO (6c) sowie Fe(TPP)NO(1-MeIm) (6d)^[41] sind röntgenographisch gesichert. Die Fe—C—O-Gruppe ist im Gegensatz zu [Hb·CO]₄ linear und senkrecht zur Porphinfläche orientiert. Die Fe—N—O-Einheit ist nach *Scheidt* gewinkelt: α Fe—N—O=149° in (6c)^[41b], =140° in (6d)^[41c].

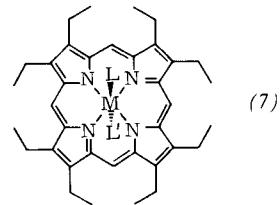


Tabelle 4. Zusammenstellung von Metall-octaethylporphyrinen M(OEP)LL' (7). (Abkürzungen siehe Tabelle 1.)

M	L	L'	M	L	L'
(7a)	Fe	—	(7j)	Os	OMe
(7b)	Fe	CO	(7k)	Os	N ₂
(7c)	Ru	CO	(7l)	Os	NO
(7d)	Os	CO	(7m)	Os	NO
(7e)	Ti	O	(7n)	Ru	Py
(7f)	Os	O	(7p)	Ru	NO
(7g)	Os	N ₂	(7q)	Fe	Py
(7h)	Os	Py	(7r)	Ru	MeCN
(7i)	Os [a]	Py	(7s)	Os	MeCN

[a] Kationischer Os^{III}-Komplex.

Die Winkel sind im Einklang mit der Annahme, daß Stickstoff-oxid im wesentlichen als Neutralligand fungiert; die Donorwirkung des *trans*-ständigen Imidazolsystems in (6d) gibt dem NO schon partiell anionoiden Charakter, wie aus der Winkelspreizung beim Übergang von (6c) zu (6d) hervorgeht. Da Fe(Proto-DME)NO(1-MeIm) (gelöst in 1-Methylimidazol: $\nu_{NO}=1618\text{ cm}^{-1}$) und [Hb·NO]₄ ($\nu_{NO}=1615\text{ cm}^{-1}$) nahezu die gleiche NO-Frequenz aufweisen, ist auf eine gewinkelte FeNO-Einheit auch in [Hb·NO]₄ zu schließen^[40b].

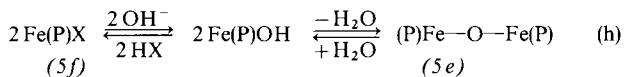
Die im festen Zustand an der Luft einigermaßen haltbaren Komplexe vom Typ (5a), (5g) und (5i) werden in Lösung, besonders in Abwesenheit überschüssiger Liganden, leicht autoxidiert. (5a) und (5g) sind erwartungsgemäß diamagnetisch, (5i) zeigt ein ungepaartes Elektron und lagert bei -196°C reversibel weiteres NO zum diamagnetischen Dinitrosylkomplex (5j) an^[42].

Die Umwandlungen der globinfreien Hämme nehmen ebenso wie die reversiblen Reaktionen des [Hb]₄ ihren Ausgang von einer pentakoordinierten Spezies des Typs B, z. B. (5b)^[43], die meist durch Dissoziation der hexakoordinierten Komplexe (5a) entsteht. (5b) läßt sich bei Verwendung eines sterisch gehinderten Axial-Liganden wie 2-Methylimidazol (2-MeIm) auch in kristalliner Phase darstellen. So gelang Collman et al. die Isolierung von Fe(TPP)(2-MeIm) (6e)^[44], ja sogar die Kristallisation des „nackten“ Hämms Fe(TPP) (6a) mit der erwiesenermaßen quadratischen Geometrie A^[45]. „Nackte“ Hämme hatten allerdings früher schon *Hans Fischer* et al.^[1] sowie Caughey^[46] in der Hand gehabt. So entstehen z. B. Fe(Proto-DME) (3c) oder Fe(OEP) (7a) auch beim Erhitzen der Hämochrome (5a) im Hochvakuum^[40b, 46].

Erst seit kurzem weiß man, daß die reversible Oxygenierung nicht auf [Hb]₄ oder [Mb] beschränkt ist. So konnte durch Tieftemperatur-Absorptionsspektroskopie in Lösung bei

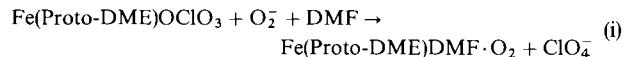
–50°C für eine Reihe von Hämen, z. B. (3c)^[47], (3d)^[48] und (6a)^[39c], die Existenz der Sauerstoffaddukte (5c) analog der Bildung von (4b) (Abb. 3 und 4) nachgewiesen werden. Diese unterliegen beim Erwärmen auf Raumtemperatur je nach dem Lösungsmittel einer mehr oder weniger raschen Autoxidation zu den zweikernigen Eisen(III)-Komplexen (5e)^[46a]. Allgemein vermutet man, daß die Autoxidation durch Angriff eines zweiten Häms (5b) auf den Disauerstoffkomplex (5c) eingeleitet und dadurch ein μ -Peroxokomplex (5d) gebildet wird. Eine symmetrische Spaltung zu (P)Fe=O und weitere Reaktion dieser Eisen(IV)-Spezies mit überschüssigem Eisen(II)-porphyrin (5b) dürfte dann (5d) in (5e) überführen; die axialen Liganden L gehen in dieser Reaktionsfolge (5b) → (5c) → (5d) → (5e) verloren. Bei der kernresonanzspektrometrischen Verfolgung der Autoxidation von Fe(P) [P = *meso*-Tetra(*o*-tolyl)porphyrin] zu (P)Fe—O—Fe(P) in Toluol bei –30°C wurde in der Tat ein Zwischenprodukt nachgewiesen, bei dem es sich wahrscheinlich um den μ -Peroxokomplex (5d) handelt^[49].

Die Endprodukte der Autoxidation, die μ -Oxobis(eisen(III)-porphyrine) (5e), sind mit den Hämatinen identisch, denen man früher die Formel $\text{Fe}(\text{P})\text{OH}$ (5f), $\text{X}=\text{OH}$, zuschrieb. Die in ihnen nach Kristallstrukturanalysen vorliegende, annähernd lineare $\text{Fe}-\text{O}-\text{Fe}$ -Brücke^{12, 50} bedingt eine antiferromagnetische Wechselwirkung der beiden Fe^{III} -Ionen, die bei Raumtemperatur abnorm niedrige, bei -250°C verschwindende magnetische Momente hervorruft^{50, 51}. Einkernige globinfreie Hydroxoeisen(III)-porphyrine (5f), $\text{X}=\text{OH}$, sind im Gegensatz zu $[\text{Hb}\cdot\text{OH}]_4$ [vgl. (4e)] in Substanz nicht existent. Dem Versuch, sie durch alkalische Hydrolyse eines Hämins $\text{Fe}(\text{P})\text{X}$ (5f) zu gewinnen, folgt nach Gl. (h) stets die Kondensation zu (5e) (siehe jedoch Abschnitt 8).



Der Zweikerncharakter der Hämatine wäre sicher schon früher aufgefallen, wenn man die Elementaranalysen auch auf den Sauerstoff ausgedehnt hätte^[9, 38].

Bemerkenswert ist schließlich die von Hill^[52] bei -50°C in Dimethylformamid durchgeführte Rückumwandlung des Hämin-Typs (5f) mit elektrochemisch erzeugtem Hyperoxid-Ion zum Disauerstoff-Addukt (5c) nach Gl. (i). Diese Reaktion bedeutet die Umkehrung der Methämoglobin-Bildung gemäß Gl. (f) und gibt wiederum einen Hinweis auf den Hyperoxid-Charakter des gebundenen O_2 -Moleküls.



Nach den vorstehenden Erörterungen erscheint uns im Hämoglobin – bildlich gesprochen – ein Eisen-Ion in doppeltem Gewande: unter dem „Mantel“ des Globins trägt es noch das rote „Kleid“ des Porphyrins.

Jedes Stück dieser Tracht trägt sein Teil zur zweckmäßigen Beeinflussung der Reaktivität des Eisen-Ions bei. Die innere Umhüllung bewirkt zunächst, daß die im biologischen Milieu

(Aquosystem, pH ≈ 7, Luft) zu befürchtende Bildung von unlöslichen, polynuklearen Hydroxo- und μ -Oxo-Eisen(III)-Komplexen auf die Bildung der binuklearen μ -Oxo-Komplexe (5e) beschränkt wird, die sich leicht nach Gl. (h) wieder spalten lassen. Zudem führt der Porphyrinligand eine Beschleunigung des Austauschs der axialen Liganden am Fe^{III} -Ion herbei. So erfolgt in DMF der Lösungsmittelaustausch am darin wahrscheinlich vorliegenden Komplex-Ion $[\text{Fe}(\text{TPP})(\text{DMF})_2]^+$ rascher als derjenige am Kation $[\text{Fe}(\text{DMF})_6]^{3+}$ ^[53]. Eine Labilisierung der axialen Liganden ist auch für das Fe^{II} -Porphyrin-System anzunehmen, denn die Cr^{III} -, Co^{III} - und Ru^{II} -Porphyrine zeigen ebenfalls Substitutionsgeschwindigkeiten, die man für die normalerweise inerten Komplexe dieser d³- und d⁶-konfigurierten Ionen keinesfalls erwarten würde^[54, 55]. Als Ursache für diese erstmals von *Fleischer*^[54] konstatierte Labilisierung, die für die rasche Einstellung des Oxygenierungsgleichgewichts (c) sehr wesentlich ist, wird die durch das delokalisierte π -Elektronensystem bereitgestellte zusätzliche π -Acceptorfunktion des Porphinatliganden angesehen, die dann wirksam wird, wenn die zentralen Metallionen über besetzte d_{xz}- oder d_{yz}-Orbitale verfügen; aus diesen kann Elektronendichte in die unbesetzten e_g-(π^*)-Molekülorbitale des Porphyrin-Systems abfließen^[2-4]. Die in den d³- oder d⁶-Systemen zum inerten Charakter führende Entartung des d_{xz}-, d_{yz}- und d_{xy}-Orbitals wird auf diese Weise aufgehoben. Erkenntnisse dieser Art resultieren wesentlich aus dem Studium von Porphyrinkomplexen, in denen anstelle von Eisen andere Zentralmetalle enthalten sind (siehe Abschnitt 6 und 7).

Die weitere Verpackung des Häm in die zweite Hülle, das Globin, liefert jedoch erst das im Blut arbeitsfähige System. Das Porphyrin hat zwar dem Eisen-Ion die eben erwähnten Reaktionsvorteile verliehen, dieses aber wegen seines eigenen hydrophoben Charakters keineswegs wasserlöslich gemacht. Erst die Kombination mit dem Globin, das eine hydrophile Peripherie besitzt, ermöglicht die Auflösung in Wasser. Der hydrophobe Innenraum des Globins beherbergt dagegen das Häm in günstiger Weise. Die niedrige Dielektrizitätskonstante dieses inneren Mediums erschwert die Dissoziation des Disauerstoff-Addukts in Hyperoxid-Ion und Methämoglobin entsprechend Gl. (f). Die Verpackung hat aber noch einen weiteren, ganz wesentlichen Effekt: sie vereitelt den Angriff eines zweiten Häm auf ein bereits oxygeniertes Häm und damit den Schritt $(5c) \rightarrow (5d)$ (Abb. 5), der die irreversible Autoxidation der Häm im unpolaren Medium einleitet. Die verlängerte Lebensdauer des Oxyhämoglobins (4b) gegenüber dem Di-oxygenylhäm (5c) beruht also auf einem „Verbot“ der Folgereaktionen der Oxygenierung. Dies wird durch die in Abschnitt 5 beschriebenen Untersuchungen bestätigt.

Wie bereits erwähnt, ist das Globin weiterhin für die kooperativen Effekte verantwortlich. Sehr bemerkenswert ist überdies, daß das Oxidationspotential des Eisen(II)-Ions im [Mb] mit 0.05 V sehr nahe bei Null liegt und damit auch die Triebkraft der Autoxidation zu [Mb·OH] verhältnismäßig gering ist^[15, 56]. Schließlich liefert das Globin als axialen Liganden einen Imidazolrest, der als σ -Donor, π -Donor und π -Acceptor gleichzeitig wirken kann und aus diesem Grunde die Anlagerung des Disauerstoffs, aber auch des Kohlenmonoxids, in *trans*-Stellung begünstigt. Während der σ -Donor-/ π -Acceptor-Effekt allgemein anerkannt ist^[17, 56b], folgt der wichtige π -Donor-Effekt aus neueren Analysen der *cis*- und *trans*-Effekte an Metallporphyrinen, auf die hier nicht eingegangen werden kann^[39c, 57].

5. Imitation des Hämoglobins: Eisenhaltige Myoglobin-Modelle

Eine vollständige Imitation aller Funktionen des Hämoglobins durch einen bestimmten Metallkomplex erfordert viele Eigenschaften, von denen nur einige hervorgehoben seien:

1. Die Bildung eines O_2 -Adduktes (5c) aus (5b) muß reversibel sein.

2. Das Addukt (5c) soll in einer flüssigen Phase, d. h. in Lösung, bei 37°C stabil sein und sich in einem Rohrleitungssystem transportieren lassen.

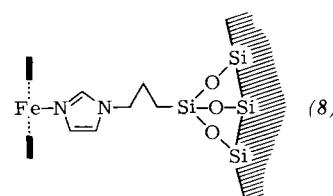
3. Das Addukt (5c) muß in ein wasserlösliches Protein eingelagert werden. Erst dann kann Blut als Transportflüssigkeit dienen, und das Addukt würde nicht durch die Niere ausgeschieden^[14a]. (Dabei ist noch nicht beachtet, daß $[Hb \cdot O_2]_4$ seinerseits in den Erythrocyten untergebracht ist, was wiederum die Ausscheidung erschwert.)

4. Die Affinität von (5b) zum Sauerstoff muß den jeweiligen physiologischen und biologischen Bedingungen (unterschiedliche O_2 -Partialdrücke) angepaßt werden können, d. h. das System muß durch Allosterie steuerbar sein.

Die erste Forderung kann bereits durch feste Modellsubstanzen realisiert werden, während die zweite das Vorliegen löslicher Spezies verlangt. Die Forderungen 3 und 4 sind typisch physiologischer Natur. Die Bezeichnung „Myoglobin-Modelle“ soll darauf hinweisen, daß eine Imitation der kooperativen Effekte nicht erwartet werden kann.

5.1. Das Konzept der Immobilisierung

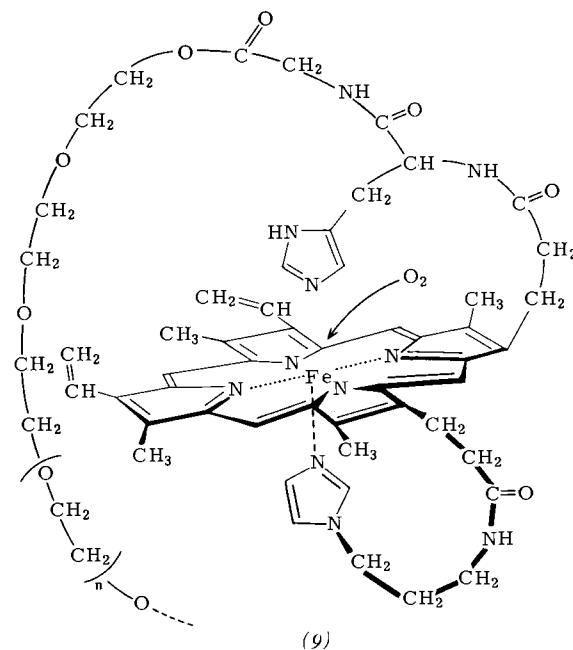
Schon vor etwa 20 Jahren sind erste Versuche einer Imitation des Hämoglobins durch Eisenporphyrine unternommen worden. Corwin und Bruck^[58a] untersuchten die Sauerstoff-Aufnahme des festen Imidazolhämochroms $Fe(Meso)(HIm)_2$ (3f) bei Raumtemperatur. Bei 60–65°C erlitt das Addukt im Vakuum einen Gewichtsverlust, der einer Bindung von 1 mol O_2 pro mol Hämochrom entsprach. Daraus wurde auf eine Reversibilität der O_2 -Anlagerung geschlossen. Wang^[58b] gewann aus Kohlenmonoxid, 1-Phenethylimidazol, Fe(Proto)-Diethylester (3g) und Polystyrol ein in Polystyrol eingebettetes Carbonylhäm vom Typ (5g). Nach Vertreibung des CO mit Inertgas entstand ein Häm des mutmaßlichen Typs (5b), das zur reversiblen O_2 -Aufnahme befähigt war, wie aus der Beobachtung des für (5c) oder (5b) typischen optischen Spektrums in Gegenwart bzw. Abwesenheit von O_2 hervorging. Beiden Studien liegt das Konzept der „Immobilisierung“ des Hämzus zugrunde. Im festen oder matrixgebundenen Zustand haben die Häm-Moleküle keine ausreichende Beweglichkeit für die Bildung des μ -Peroxokomplexes (5d).



Das Konzept der Immobilisierung des Hämzus wurde neuerdings durch Basolo et al.^[59] wieder aufgegriffen, die ein an einer Kieselgelmatrix fixiertes Häm der Partialformel (8) ge-

wannen. Hierzu wurden auf die Kieselgeloberfläche mit 3-Chlorpropyltrimethoxsilan zunächst 3-Chlorpropylgruppen aufgebracht, deren Chlor durch Imidazol ersetzt wurde; anschließend wurde $Fe(TPP)$ (6a) als Hämkomponente zugegeben und das so entstandene kieselgelfixierte Häm durch Trocknen bei 250°C im Hochvakuum in die in (8) gezeichnete aktive Form [Typ (5b)] übergeführt. (8) zeigt bei Raumtemperatur eine schwache, bei $-78^\circ C$ eine starke, und bei $-127^\circ C$ eine irreversible Chemisorption molekularen Sauerstoffs; eine Autoxidation zum μ -Oxokomplex des Typs (5e) wurde nicht beobachtet. Auch CO wird bei Raumtemperatur von (8) aufgenommen und erst bei 160°C im Heliumstrom wieder abgegeben.

Eine Immobilisierung des Hämzus konnte auch in Lösung erreicht werden, indem $Fe(TPP)$ (6a) als Hämkomponente an ein partiell quaterniertes Poly(4-vinylpyridin) gebunden



wurde^[60a]. In einem Dimethylformamid/Wasser-Gemisch war das so erhaltene Häm-Polymeraddukt stabil gegen Oxidation, nahm aber Sauerstoff auf, der sich wie bei (4b) und (5c) durch CO verdrängen ließ. Eine reversible O_2 -Bindung wurde jedoch nicht nachgewiesen, und die Identifizierung des mutmaßlichen Addukts vom Typ (5c) ist lückenhaft.

Weitaus sensationeller erscheint die Veröffentlichung von Bayer und Holzbach über synthetische Häm-Polymer, in der z. B. die Darstellung des Makromoleküls (9) beschrieben wird^[60b]. In (9) trägt das Häm anstelle der Carboxylgruppen von (3a) Säureamidfunktionen, die einerseits von 3-(1-Imidazolyl)propylamin, andererseits von terminalen Histidinresten stammen, deren zwei jeweils eine Kette eines Polyethylenglykolbis(glycinesters) in amidartiger Bindung abschließen. Neben der Immobilisierung des Hämzus im Polymerknäuel wurden hier weitere Konzepte berücksichtigt, die bereits an niedermolekularen Myoglobin-Modellen erarbeitet worden waren, z. B. die feste Verknüpfung eines Imidazolrestes am Häm als Nachahmung des proximalen Histidins [vgl. (11)].

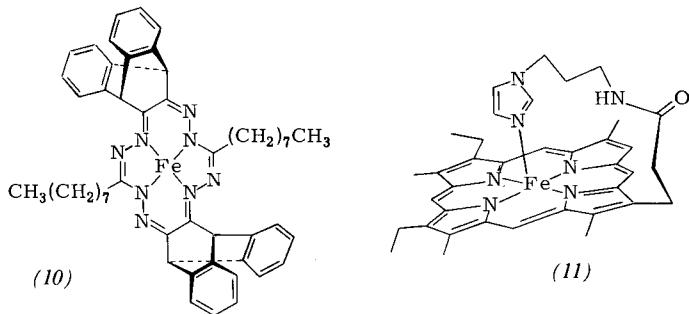
Auch das distale Histidin ist imitiert (siehe Abschnitt 5.2).

In der Tat erinnert das Makromolekül (9) in vielem an $[Hb]_4$: es ist zu mehreren Oxygenierungszyklen befähigt, und

dies in wäßriger Lösung sowie unter Befolgerung einer sigmoiden Sauerstoff-Sorptionsisotherme. Der auf Kooperativität hindeutende letzte Effekt ist in Anbetracht der Zweikern-Natur dieses Häm-Komplexes nicht völlig abwegig [Formel (9) zeigt nur einen Häm-Terminus der durch zwei Häm-Einheiten abgeschlossenen Polymerkette]. Die optischen Spektren von (9) in den verschiedenen Ligandierungszuständen deuten jedoch noch auf Uneinheitlichkeit der vermessen Spezies hin, und die Mitteilung weiterer experimenteller Details bleibt abzuwarten.

5.2. Monomolekulare Myoglobin-Modelle

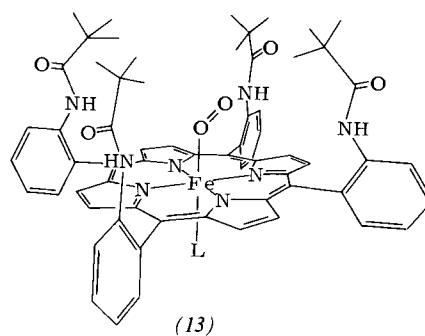
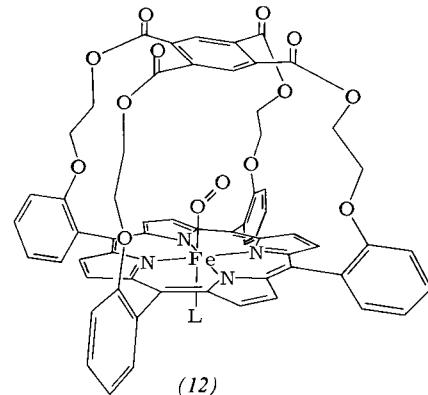
Die in Abschnitt 5.1 beschriebenen Modellsubstanzen haben den Fehler, daß die Umhüllung des Häms keineswegs maßgeschneidert ist. Deswegen ist bei diesen Systemen nicht mit einer hohen Lebensdauer der Häm-Verpackung zu rechnen. Ein anderes Konzept sieht daher die unlösbare Vereinigung des Häms mit seiner Hülle vor, indem am Häm selbst eine sterische Hinderung durch sperrige, über C—C-Bindungen fest verknüpfte Substituenten eingeführt wird. Die Jahre 1973 bis 1975 waren von einem Wettlauf um die Priorität der Realisierung derartiger monomolekularer, löslicher Myoglobin-Modelle gekennzeichnet.



Baldwin und Huff^[61] beschrieben 1973 den ersten synthetischen, allerdings nur bei tiefen Temperaturen reversibel oxygениerbaren Eisen(II)-Komplex (10), ein dem Häm ähnliches, starres, makrocyclisches Chelat. Chang und Traylor^[62] zeigten am peripher modifizierten Häm (11) erstmals, daß auch globinfreie Hämme bei tiefen Temperaturen reversibel oxygenierbar sind. In (11) ist aufgrund des Chelateffekts der Koordinations- typ B stabilisiert, indem der Imidazolligand fest mit einer der Porphyrinseitenketten verknüpft ist. Die Stabilisierung des Typs B, d. h. des dem Desoxyhämoglobin (4a) analogen Komplexes (5b), erwies sich aber als nicht notwendig für eine reversible Oxygenierung: Auch die üblichen Hämme (3c), (3d) und (6a) gehen bei -50°C die Reaktion (5b) \rightleftharpoons (5c) ein^[39c, 47, 48] (siehe Abschnitt 4). Das Häm (11) und verwandte Systeme sind aber für detaillierte Studien des Reaktionsmechanismus der Bindung kleiner Moleküle nützlich^[63], auf die hier nicht eingegangen werden kann.

Die ersten bei Raumtemperatur reversibel oxygenierbaren Systeme wurden von *Baldwin*^[64] sowie *Collman*^[65-67] und deren Mitarbeitern vorgestellt: Das „capped heme“ (Kronen-Häm^[6]) (12) von *Baldwin* und das „picket fence heme“ (Lattenzaun-Häm) (13) von *Collman*. Beide sind in der zu (4b) analogen Form (5c) gezeichnet. In ihnen ist die Globin-Tasche gewissermaßen fest mit dem Porphyrinsystem verschweißt.

Eine Seitenfläche der Porphyrinscheibe ist durch sperrige Substituenten so verdeckt, daß keine irreversible Autoxidation stattfinden kann, so lange die andere Seitenfläche durch den die reversible Oxygenierung begünstigenden Axial-Liganden,



z. B. 1-Methylimidazol, besetzt ist. So ließen sich mit (12) und (13) „mehrere“ [mit (12) mindestens drei] Cyclen der reversiblen Oxygenierung bei 25°C realisieren, ohne daß nennenswerte irreversible Oxidation eintrat. Nach der Anlagerung wurde der Sauerstoff von (12) durch Einfrieren und Abpumpen im Vakuum, von (13) durch Spülen mit Stickstoff wieder abgespalten. Die Dioxygenylkomplexe (12) und (13) ließen sich sogar als reine, feste Substanzen isolieren. Die Kristallstrukturanalyse von (13), die allerdings wegen mäßiger Qualität der Kristalle und wegen einer Fehlordnung des gebundenen Sauerstoffmoleküls noch nicht die heute üblicherweise erzielbare Genauigkeit besitzt, beweist das Vorliegen der Struktur E, d. h. einer einzähnig und gewinkelt an das Eisenatom gebundenen Disauerstoffkette^[66]. Da die typische IR-Bande des FeO₂-Systems nach anfänglichen Schwierigkeiten bei 1159 cm⁻¹ gefunden worden ist und weiterhin die magnetischen Daten sowie die Mößbauer-Spektren von (13) mit denen von [Hb · O₂]₄ übereinstimmen, folgt auch für [Hb · O₂]₄ die Pauling-Struktur E^[66, 67].

Die Synthese der sterisch gehinderten Porphyrinliganden in (12) und (13) folgte konventionellen organisch-chemischen Methoden^[3,7]. Schlüsselbaustein von (12) ist der Pyromellithsäureester Tetrakis[2-(2-formylphenoxy)ethyl]-1,2,4,5-benzotetracarboxylat, der mit Pyrrol zu demjenigen *meso*-substituierten Porphyrin kondensiert wurde, das nach dem Eisen-Einbau die Hämkomponente in (12) lieferte^[6,4]. Bei der Synthese von (13) bildete die chromatographische Trennung der Atrop-Isomere des $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -Tetrakis(2-aminophenyl)porphy-

rins den entscheidenden Schritt. Dasjenige Isomer, das alle Aminogruppen auf derselben Seite der Porphyrinscheibe trug, wurde mit Pivaloylchlorid acyliert und durch Eisen-Einbau in die Hämkomponente von (13) übergeführt^[65, 66].

Die Lebensdauer von (12) und (13) ist in Lösung allerdings begrenzt, da die Abspaltung des Imidazol-Liganden eine Autoxidation und μ -Oxokomplex-Bildung von der unteren, ungeschützten Seite des Häms einleiten kann. In den Hämoglobinen wird jedoch auch der zum O_2 -Molekül *trans*-ständige Axial-Ligand, das proximale Histidin, vom umhüllenden Globin mitgeliefert [(4b), (4c)]. Unter Hinzunahme des Konzepts der Immobilisierung, d. h. durch die Verfolgung der reversiblen Bildung von (13) im festen Zustand, konnte die Cyclenzahl auf 200 erhöht werden. Die thermodynamischen Parameter dieser Reaktion zeigten eine bemerkenswerte Übereinstimmung mit den entsprechenden Daten des Myoglobins^[67b].

Die Bedeutung eines möglichst protonenfreien Mediums für eine lange Lebensdauer des Disauerstoffkomplexes ergibt sich daraus, daß ein Ersatz der Pivaloylamidgruppen in (13) durch die stärker sauren *p*-Toluolsulfonamidgruppen den Nachweis des entsprechenden O_2 -Addukts vereitelt^[66]. Ebenso wirkt die Gegenwart von unsubstituiertem Imidazol in der Lösung^[48, 64].

Die Gewinnung der sterisch gehinderten Häme (12) und (13) hat eine Reihe anderer Laboratorien, in denen die Porphyrinsynthese gepflegt wird, zur Darstellung weiterer Porphyrine veranlaßt, die voluminöse oder cyclophanartig verknüpfte Seitenketten tragen^[68]. Diese Varianten haben aber bislang keine grundsätzlich neuen Befunde für den Komplexchemiker geliefert.

Keines der hier behandelten „Modelle“ erfüllt sämtliche Forderungen, die an eine perfekte Hämoglobin-Imitation gestellt werden müssen. Erst zwei der erwähnten notwendigen Eigenschaften – Reversibilität der Adduktbildung und Transportfähigkeit – sind gegeben; dagegen sind die gut charakterisierten Modellsubstanzen (12) und (13) nicht wasserlöslich und haben eine zu kleine Molekülmasse, so daß sie von der Niere ultrafiltriert würden und daher als Blutersatzstoffe ungeeignet sind, ungeachtet der allosterischen Effekte, die beim monomolekularen Modell fehlen müssen. Trotzdem ist die Synthese und Strukturaufklärung solcher Modellsubstanzen für die Entwicklung der Hämoglobinforschung und für die präparative Komplexchemie höchst aufschlußreich und fruchtbar.

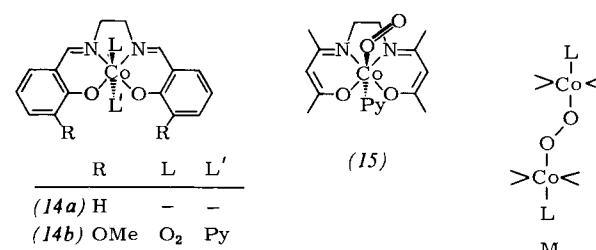
6. Variation II: Coboglobin und andere Metalloglobine

Unter den im vorigen Abschnitt geschilderten Versuchen, die Funktion des Hämoglobins zu imitieren, waren die Publikationen bewußt außer acht gelassen worden, die sich mit der reversiblen Oxygenierung von Metallkomplexen befassen, die weder Eisen noch Porphyrinliganden enthalten; dadurch sollte die Nähe zum Vorbild möglichst gewahrt bleiben, obwohl grundsätzlich jeder reversibel oxygenierbare Metallkomplex eine Imitation des Hämoglobins auf primitivster Stufe ist. Das Gesamtgebiet der reversiblen Oxygenierung von Metallkomplexen ist einerseits so groß, andererseits in zahlreichen Übersichtsaufsätzen zum Teil jüngsten Datums so ausführlich dargestellt^[56, 69–71], daß hier nur die unmittelbar „am Weg“ liegenden Befunde berücksichtigt werden müssen.

In diesem Abschnitt wird die Möglichkeit einer Variation des Zentralmetalls im Hämoglobin geprüft, d. h. es wird untersucht, welche anderen Metalle ins Hämoglobin anstelle von Eisen eingebaut werden können, ohne daß dabei die Hauptfunktion, der Sauerstofftransport, ausgeschaltet wird. Mit molekularem Sauerstoff reagieren nach *Vaska* nur bestimmte Komplexe folgender Metalle: Mangan, Kupfer und sämtliche Metalle der 8. Gruppe des Periodensystems^[71]. Neben Eisen bildet nur Cobalt, das um ein d-Elektron reichere Nachbarelement des Eisens, Komplexe mit einem erwiesenermaßen einzähnig gebundenen Sauerstoff-Molekül; für Mangan ist diese Anordnung noch nicht sicher. Alle andern enthalten dieses Molekül in zweizähniger Bindung entsprechend G und können vereinfacht als Peroxokomplexe angesehen werden. Diese kommen, auch wenn sie reversibel Sauerstoff aufnehmen können, hier wegen ihrer strukturellen und elektronischen Verschiedenheit von $[Hb \cdot O_2]$ nicht als dessen Imitationen in Betracht.

6.1. Die Entwicklung des Coboglobins

Ein Cobalt(II)-Chelat, das von *Pfeiffer* 1933 erstmals dargestellte Salcomin (14a)^[72], war übrigens der erste bekannte, reversibel oxygenierbare Metallkomplex^[73]. Der Charakter eines planaren Chelats ist aber keineswegs Voraussetzung für diese Eigenschaft, wie eine Fülle späterer Untersuchungen zeigte^[70]. Die meisten Addukte sind diamagnetische μ -Peroxodicobalt(III)-Komplexe vom Typ M, die offensichtlich viel stabiler sind als die entsprechenden Eisenkomplexe (5d). Erst 1969 beschrieb *Calderazzo*^[74] die Darstellung eines einkernigen 1:1-Chelatkomplexes (14b). *Basolo* und *Hoffman*^[69] un-



tersuchten gleichzeitig die Bildung des analogen Komplexes (15) bei 0°C in DMF. Die ESR-Spektren von (15) und zahlreichen ähnlichen Verbindungen wurden im Sinne der Co^{III}-Hyperoxid-Formulierung mit der Struktur E interpretiert; Kristallstrukturbestimmungen von (15)^[75] und einer Reihe entsprechender Addukte bestätigten diese Auffassung^[69–71].

Der Schritt zum Porphyrinsystem lag nahe. Fast gleichzeitig fanden *Walker*^[76] sowie die Arbeitsgruppen von *James* und *Ibers*^[77] durch Elektronenanregungs- und ESR-Spektroskopie die Reaktion (j) an verschiedenen Cobalt(II)-porphyrinen $Co(P)L$, z. B. (3h) und (6f), die bei Raumtemperatur zu einem geringen Teil, unterhalb –20°C bereitwillig abläuft.



In Gegenwart überschüssiger Base beobachtet man auch hier eine Autoxidation zu Cobalt(III)-Spezies. Mit diesen Experi-

menten war die Analogie zur Eisenporphyrin-Chemie (siehe Abschnitte 2, 4 und 5) gegeben, und die an den separaten Systemen gewonnenen Erkenntnisse bestätigten sich gegenseitig.

Die Krönung fand die Analogie zwischen Eisen und Cobalt in Experimenten von *Hoffman* et al., die aus $\text{Co}(\text{Proto})$ (3*i*) und Globinen nach den für das Häm $\text{Fe}(\text{Proto})$ (3*a*) beschriebenen Methoden die Coboglobine „rekonstituierten“ (siehe Abschnitt 3). Diese Cobalt-Analoga des Myoglobins $[\text{CoMb}]$ oder Hämoglobins $[\text{CoHb}]_4$ zeigten tatsächlich eine erstaunlich weitgehende Verwandtschaft mit $[\text{Mb}]$ oder $[\text{Hb}]_4$. Beide Analoga nehmen bei Raumtemperatur reversibel Sauerstoff auf! Die Bildungskonstante des Originals, $[\text{Mb} \cdot \text{O}_2]$, ist allerdings fast hundertmal größer als die von $[\text{CoMb} \cdot \text{O}_2]$. Ferner beobachtet man auch an $[\text{CoHb}]_4$ die allosterischen Effekte, z. B. den Bohr-Effekt (siehe Abschnitt 2) und die Kooperativität bei der O_2 -Aufnahme, allerdings in abgeschwächter Form^[78]. Auch das Cobalt-Analogon zu (13) konnte inzwischen nachgewiesen werden. Bei Raumtemperatur liegen in Toluol etwa 25 % dieses Adduks neben dem Ausgangsmaterial (Typ B) vor^[79].

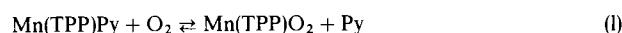
Trotz der wesentlich geringeren Sauerstoff-Affinität ist Coboglobin dem Original in einer ökologisch interessanten Eigenschaft überlegen: Es ist nicht zur Kohlenmonoxid-Aufnahme befähigt. Auf Coboglobin „umgerüstete“ Organismen müßten daher in einer stärker CO-haltigen Atmosphäre überleben können als normale Lebewesen, weil das CO in ihrem Blut nur physikalisch gelöst werden dürfte. Übrigens reagieren auch Co^{II} -Porphyrine nur beschränkt mit CO. *Wayland* et al. zeigten, daß CO von $\text{Co}(\text{TPP})$ (6*g*) nur bei sehr tiefen Temperaturen und in Abwesenheit eines Stickstoff- oder Phosphor-Donors nach Gl. (k) aufgenommen wird^[80]. Da Coboglobin das proximale Histidin als Stickstoff-Donor enthält, ist es gegen CO inert.



Stickstoffoxid wird dagegen von $\text{Co}(\text{TPP})$ und Coboglobin gleichermaßen angelagert^[78, 80]. Offensichtlich stößt das zusätzliche Elektron im d_{2z} -Orbital des Co^{II} -Ions das CO ab, während es sich mit einem ungepaarten Elektron der Radikalmoleküle O_2 oder NO paart; $\text{Co}(\text{TPP})\text{NO}$ ist diamagnetisch, enthält eine gewinkelte $\text{Co} - \text{N} - \text{O}$ -Einheit und ist isoelektronisch mit dem entsprechenden FeO_2 -System^[81].

6.2. Andere Metalloglobine

Wie zu Beginn dieses Abschnitts angedeutet, kommt nach *Vaska* neben Co^{II} noch Mn^{II} als zentrales Metallion in Frage, das das Fe^{II} -Ion im Hämoglobin vertreten könnte. Kürzlich wurde tatsächlich die reversible Oxygenierung von $\text{Mn}(\text{TPP})\text{Py}$ (6*h*) bei tiefen Temperaturen nach Gl. (l) nachgewiesen^[82]. Dagegen lagert $\text{Cr}(\text{TPP})\text{Py}$ (6*i*) Sauerstoff in irreversibler Manier an, vermutlich unter Bildung eines Hyperoxidkomplexes^[83].



Da das relativ große „high-spin“- Mn^{II} -Ion in $\text{Mn}(\text{TPP})$ nicht coplanar mit dem Porphyrinsystem ist^[82c] und die Stöchiome-

trie der Gl. (l) beobachtet wurde, schloß man auf einen Ersatz von Pyridin durch O_2 über einen Vorderseitenangriff. Dementsprechend sind die von mehreren Arbeitsgruppen hergestellten „Manganoglobine“, $[\text{MnHb}]_4$ und $[\text{Mn} \cdot \text{Mb}]$, zur Sauerstoff-Anlagerung nicht befähigt, denn im rekonstituierten System müßte das O_2 -Molekül das relativ unbewegliche, proximale Histidin verdrängen^[84–86]. Trotzdem sind die Manganoglobine interessant. $[\text{MnHb}]_4$ zeigt einen Bohr-Effekt und bei der NO-Bindung die vom $[\text{Hb}]_4$ bekannten allosterischen und kooperativen Effekte^[86]. $\text{NO}^{[87, 88]}$ kann im Gegensatz zu O_2 und CO deswegen gebunden werden, weil nur der besonders starke π -Acceptor NO bei der Anlagerung einen Übergang des Mn^{II} -Ions in den „low-spin“-Zustand erzwingt; in diesem Zustand ist das Mn^{II} -Ion kleiner und zur Bildung der oktaedrischen Konfiguration C, z. B. in $\text{Mn}(\text{TPP})\text{NO}(\text{L})$ ($\text{L} =$ 4-Methylpiperidin), befähigt^[87], die auch im $[\text{MnHb} \cdot \text{NO}]_4$ vorliegen muß. Die Konstitution des nach Gl. (l) erhaltenen $\text{Mn}(\text{TPP})\text{O}_2$ ist noch unklar. *Basolo* vermutet einen Peroxokomplex des Mn^{IV} (Struktur G)^[82b]; *Lever*^[89] nimmt für sein aus Mangan(II)-phthalocyanin, $\text{Mn}(\text{Pc})$, gewonnenes O_2 -Addukt die Formel eines Hyperoxomangan(III)-Komplexes (Struktur E) an.

Die durch „Rekonstitution“ aus $\text{Cu}(\text{Proto})$ oder $\text{Zn}(\text{Proto})$ gewonnenen Metalloglobine^[84, 90] sind als O_2 -Träger ungeeignet, da Cu^{II} und Zn^{II} normalerweise kein Elektron mehr abgeben. Das Cu^{II} -Porphyrin hat überdies ein voll besetztes d_{2z} -Orbital, das nur eine schwache Wechselwirkung mit Axial-Liganden ermöglicht (siehe Abschnitt 1). Deswegen sind auch Nickelporphyrine für eine Rekonstitution nicht interessant. Penta-koordinierte Zn^{II} -Porphyrine sind dagegen bekannt^[12]; an $[\text{ZnHb}]_4$ und $[\text{ZnMb}]$ wurden die lichtangeregten Triplett-Zustände ESR-spektroskopisch vermessen und Unterschiede der Porphyrin-Globin-Wechselwirkung gegenüber derjenigen in Hämoglobin und Myoglobin gefunden^[90].

Neuerdings wurde sogar ein Lanthanoidporphyrin, $\text{Yb}(\text{Me}-\text{so}-\text{DME})(\text{acac})$ [Zusammensetzung: (3*j*)], mit Apomyoglobin rekonstituiert; das paramagnetische Ytterbium-Ion soll als Verschiebungsreagens die Analyse der NMR-Spektren des Globins erleichtern^[91]. Da (3*j*) aber sehr wahrscheinlich eine andere Struktur hat als in Formelbild (3) wiedergegeben ist (siehe Abschnitt 7.1), sind die Ergebnisse nicht ohne weiteres auf Myoglobin selbst zu übertragen.

7. Variation III: Exotische Metallporphyrine

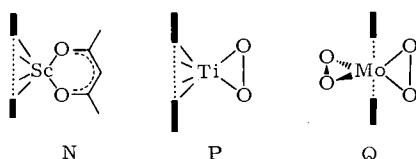
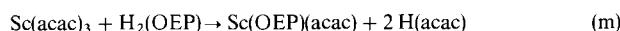
Der Gedanke einer Variation des Zentralmetalls im Hämoglobin könnte durchaus weiter fortgesponnen werden. Hier sollen jedoch nur zwei Typen von Metallporphyrinen behandelt werden, nämlich einmal die Komplexe einiger d-elektronenärmer Übergangsmetalle („early transition metals“), zum anderen die Ruthenium- und Osmium-Derivate mit den schwereren, zum Eisen gruppenhomologen Zentralatomen, z. B. die dem Carbonylhäm (7*b*) analogen, aber viel stabileren Carbonylmethylporphyrine (7*c*) bzw. (7*d*). Chemisch gesehen sind dies „exotische“ Metallporphyrine, die mit den „landläufigen“ Methoden, z. B. nach Gl. (b), nicht darstellbar waren und erst in jüngster Zeit bekannt geworden sind^[3–9]. Die ebenfalls sehr interessanten Porphyrin-Derivate des Technetiums und Rheniums^[71] sowie des Rhodiums^[92] kommen hier weniger in Betracht, da die ersten zwei Metallionen pro Porphyrinli-

gand besitzen (wie die Alkalimetallporphyrine^[2-6]) und daher keinem hier behandelten Koordinationstyp angehören, und da die letzteren eher als Modelle für Vitamin B₁₂ als für Hämoglobin dienen können, wie übrigens auch die Cobaltporphyrine, die eine große Mannigfaltigkeit von Alkylmetall- und Arylmetall-Derivaten bilden.

Die d-elektronenarmen Übergangsmetall-Ionen liefern bei zum Teil normalen Oxidationsstufen ungewöhnliche Koordinations-Geometrien, die Osmiumporphyrine eine im Vergleich zu den Eisen- oder Ruthenium-Analoga erheblich vergrößerte Vielfalt der Oxidationsstufen und der axialen Liganden.

7.1. Ungewöhnliche Koordinations-Geometrien

In Abbildung 2 sind die für das Porphyrinsystem „normalen“ Koordinationstypen A–C verdeutlicht. Beim Vorhandensein zweier Axial-Liganden L ist im Gegensatz zur *trans*-Anordnung C prinzipiell auch eine *cis*-Konfiguration D denkbar. Für die nach Schneehage aus Tris(2,4-pentandionato)scandium, Sc(acac)₃, und dem entsprechenden Porphyrin in geschmolzenem Imidazol nach Gl. (m) erhältlichen Scandiumporphyrine^[38], z. B. Sc(OEP)(acac)^[9, 93], wurde die *cis*-Konfiguration N aus den IR- und NMR-Spektren abgeleitet.



An den Bis(acetato)zirconium(IV)- und -hafnium(IV)-porphyrinen der Zusammensetzung M(OEP)(OAc)₂ (M = Zr, Hf) wurde zunächst IR-spektroskopisch^[9, 93, 94], dann aber auch durch Röntgen-Strukturanalyse (Abb. 6)^[95] gezeigt, daß Porphyrin-Komplexe mit einem Metallion auch eine höhere Koordinationszahl als 6, hier 8, haben können. Diese hohe Koordinationszahl war für sandwich-artige Phthalocyanin-Derivate, z. B. U(Pc)₂, bereits von Lux und Hoppe^[96] bewiesen worden; sie ist auch für Thorium- und Hafniumporphyrine, z. B. Hf(OEP)(acac)₂^[97] und Th(TPP)(acac)₂^[98], typisch. Angeregt durch diese Arbeiten wurde dann an zwei Niob(V)-porphyrinen, nämlich an Nb(TPP)O(OAc)^[99] und Nb₂O₃(TPP)₂^[94, 99, 100], die Koordinationszahl 7 mit ebenfalls *cis*-konfigurierten Axial-Liganden nachgewiesen. Voraussetzung für das Auftreten dieser ungewöhnlichen Geometrien scheint die Gegenwart einerseits eines Übergangsmetall-Ions der Acceptorklasse A („harte Säure“, „early transition metal“), andererseits eines zweizähnigen Chelat-Liganden L—L zu sein; als solche wurden neben 2,4-Pentandionat noch Acetat und 1,3-Diphenyl-1,3-propanoionat eingesetzt.

Verkleinert man den „Biß“, d. h. den Abstand der Atome L im Chelat-Liganden L—L, so können nicht nur relativ große Ionen wie Sc^{III}, Zr^{IV} oder Nb^V im Porphyrin-System ihre Koordinationsphäre erweitern, sondern auch kleinere wie Ti^{IV} oder Mo^{VI}. In ihnen lässt sich nach Fournari^[101] und Weiss^[102] doppelt gebundener Sauerstoff – wie auch sonst in einer Reihe von Oxokomplexen – durch Einwirkung von

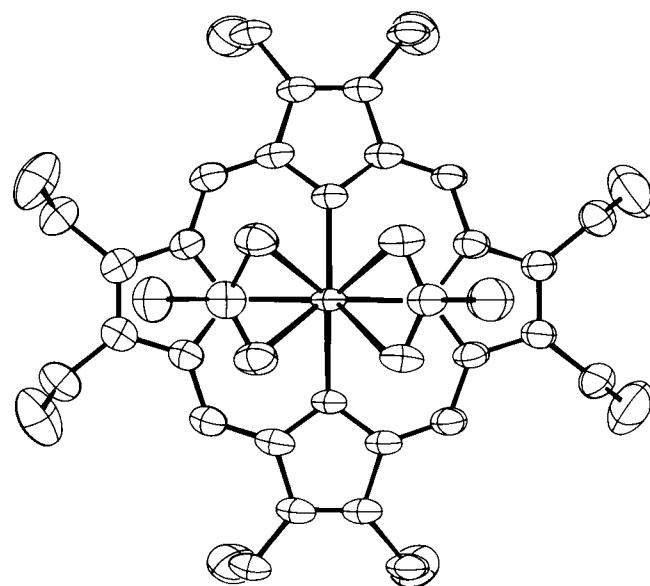
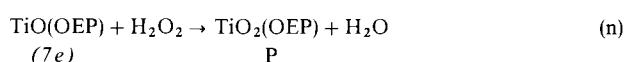


Abb. 6. Ergebnis der Kristallstrukturanalyse eines achtfach koordinierten Hafnium(IV)-porphyrins, Hf(OEP)(OAc)₂ [95]. Zwei der Pyrrol-Stickstoffatome sind unter den beiden Carboxyl-Kohlenstoffatomen der Acetatgruppen verborgen; die vier N-Atome des Porphyrinliganden und die vier O-Atome der Acetat-Ionen bilden ein verzerrtes quadratisches Antiprisma. Das Hf^{IV}-Ion liegt 100 pm oberhalb der Porphyrin-Ebene.

Wasserstoffperoxid, z. B. nach Gl. (n), glatt durch zweizähnig gebundene Peroxidgruppen ersetzen.



Das Peroxotitan(IV)-porphyrin TiO₂(OEP) hat die röntgenographisch bewiesene Konfiguration P^[101], entsprechend D oder N. Besonders bemerkenswert ist die Bis(peroxo)molybdän(VI)-Verbindung Mo(O₂)₂(TPP) mit der ebenfalls röntgenographisch bewiesenen Konfiguration Q. Der Bis(peroxo)-Komplex entsteht aus den früher beschriebenen Oxomolybdän(V)-porphyrinen^[9, 93, 103, 104] durch Oxidation und Ligandaustausch analog Gl. (n)^[102]. Dieser Komplex ist das *trans*-Analogon zu den achtfach koordinierten Zirconiumporphyrinen (Abb. 6). Die beiden Peroxidliganden stehen auf Lücke (Symmetrie S₄), wenn man das Molekül senkrecht zur Porphyrinfläche betrachtet, und ekliptisch zu den N-Atomen des Porphyrin-Systems.

Die Konfigurationen P und Q sind die ersten Beispiele von Porphyrin-Komplexen, die Bauelemente der Griffith-Konfiguration G des Dioxygenyleisen-Systems aufweisen. Formal können die Komplexe zwar als Mono- oder Bis(disauerstoff)-addukte von Ti(OEP) bzw. Mo(TPP) aufgefaßt werden, aber diese Derivate des Ti^{II} oder Mo^{II} sind noch unbekannt, und aus P oder Q lässt sich O₂ nicht rückwärts abspalten. Immerhin ist es eigenartig, daß P und Q gerade in einer Zeit bekannt werden, in der immer mehr Argumente gegen das Vorliegen von G in [Hb·O₂] sprechen.

Nach den IR-Spektren haben auch die Lanthanoidporphyrine, z. B. das in Abschnitt 6.2 erwähnte Yb(Meso-DME)(acac), zweizähnige Pentandionat-Liganden und liegen daher in einer *cis*-Konfiguration D vor wie die Scandiumporphyrine, deren Auffindung die Synthese der Lanthanoid-Derivate angeregt hatte^[91]. Dies ist in Anbetracht ihrer großen Ionenradien

verständlich; man muß sogar heptakoordinierte Spezies, z. B. $\text{Yb}(\text{Meso-DME})(\text{acac})\text{H}_2\text{O}$, in Betracht ziehen. Eine *cis*-Anordnung der axialen Liganden hat aber bei Rekonstitutions-Experimenten mit Apoglobinen selbst unter der Voraussetzung, daß das proximale Histidin überhaupt an das Lanthanoid-Ion angelagert wird, die Bildung eines Metalloglobins mit einer ziemlich unnatürlichen Konformation zur Folge.

7.2. Vergrößerte Vielfalt der Axial-Liganden bei Osmiumporphyrinen

Sämtliche bis 1971 bekannten Metalleinbau-Verfahren versagten bei Versuchen, Osmium ins Porphyrinsystem einzuführen. Endlich gelang *Rohbock* die Synthese des Carbonylosmium(II)-porphyrins Os(OEP)CO(Py) ($7d$)¹¹⁰. Hierzu wurde eine kalte Lösung von Osmiumtetroxid in Diethylenglykolmonomethylether in eine auf etwa 200°C gehaltene Lösung von Octaethylporphyrin im gleichen Lösungsmittel getropft. Der CO-Ligand entstand durch Oxidation und Decarbonylierung der primären Hydroxygruppe des Lösungsmittels; Pyridin wurde bei der Kristallisation zugesetzt. Die von ($7d$) abgeleitete

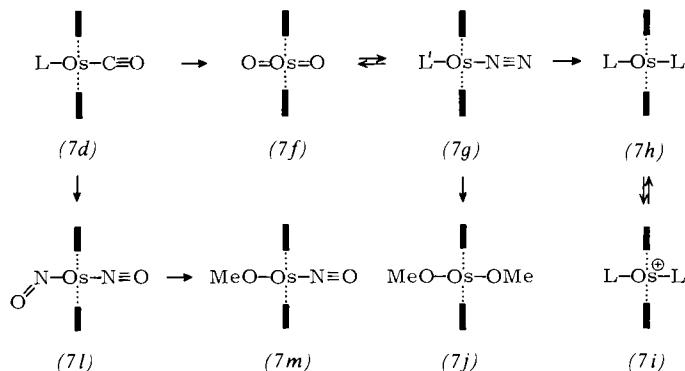
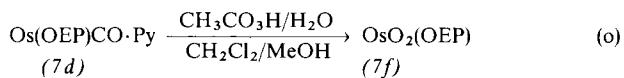


Abb. 7. Schematische Darstellung der essentiellen Chemie der Osmiumporphyrine [Os(OEP) (7); für (7d), (7f)–(7j) auch mit Os(TTP) (6j)].

te essentielle Chemie der Osmiumporphyrine ist in Abbildung 7 zusammengestellt. Der wesentliche Unterschied zur Chemie der Eisenporphyrine (Abb. 5) liegt in folgendem:

1. Der in luftstabilen Verbindungen zugängliche Bereich der Metall-Oxidationsstufen ist beim Osmium (+2, +3, +4, +6) viel größer als beim Eisen (+2, +3).



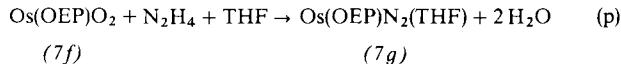
Das aus (7d) mit Peressigsäure in Dichlormethan/Methanol/Wasser nach Gl. (o) zugängliche *trans*-Dioxoosmium(vi)-porphyrin (7f)^[106] war das erste Beispiel der höchsten in einem Porphyrin verwirklichten Metall-Oxidationsstufe; (7f) ist ein wichtiges Ausgangsmaterial für weitere Reaktionen (Abb. 7).

2. Die Addukte von Os^{II}-Porphyrinen mit kleinen π -Acceptor-Molekülen sind viel stabiler als die Fe^{II}-Analoga. Dies ist auf die stärkere π -Donorwirkung des Os^{II}-Ions und die dadurch verstärkte Metall-Ligand-Rückbindung zurückzuführen, da seine besetzten 5d-Orbitale weiter in den Raum hinausragen und die π^* -Molekülorbitale der Liganden besser durchdringen als die des Fe^{II}-Ions. Daher ist das Carbonylosmiumporphyrin (7d) beispielsweise derart stabil, daß es bei etwa

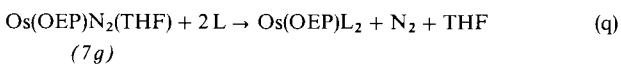
200°C im Hochvakuum eines Massenspektrometers verdampft und das Molekül-Ion nachgewiesen werden kann^[105]. Ein Ersatz von Fe^{II} durch Os^{II} im Hämoglobin hat deswegen wenig Sinn: das „Osmoglobin“ würde bereits Spuren von Kohlenmonoxid akkumulieren und allmählich irreversibel vergiftet werden.

3. Wegen des stärkeren „Durchgriffs“ der d-Orbitale in die π^* -Niveaus des Porphyrin-Liganden einerseits und der Axial-Liganden andererseits sind spektroskopische Effekte (*cis*- und *trans*-Effekte^[39b, 57]) bei der Variation der Axial-Liganden viel ausgeprägter bei Os^{II}- als bei Fe^{II}-Porphyrinen, wo sie manchmal nur knapp außerhalb der Meßgenauigkeit liegen. Insofern erlauben die Os^{II}-Porphyrine ein wesentlich genaueres Studium der Elektronenwechselwirkungen^[107], dessen Ergebnisse sich auf Fe^{II}-Porphyrine übertragen läßt.

Die starke d_{π} -Donorwirkung des Os^{II}-Ions kommt beispielsweise in Os(OEP)CO(THF)^[105] auch in einer recht niedrigen CO-Valenzschwingungsfrequenz, $\nu_{CO} \approx 1900 \text{ cm}^{-1}$, zum Ausdruck. Nach einer Regel von *Chatt* ist bei derart tiefen Werten die Existenz der Distickstoff-Derivate zu erwarten, die den CO-Komplexen isoster sind und in denen das N₂-Molekül demgemäß „end-on“ gebunden ist^[108]. Tatsächlich erhielt *Smith* durch Reduktion des Dioxoosmium(vi)-Komplexes (7f) mit Hydrazinhydrat in THF nach Gl. (p) den ersten isolierbaren Distickstoffkomplex eines Metallporphyrins, Os(OEP)N₂(THF) (7g), der in festem Zustand an der Luft einige Tage haltbar ist, in Lösung aber sehr rasch unter Rückbildung des Os^{VI}-Porphyrins (7f) autoxidiert wird; in



Methanol bleibt die Autoxidation auf der Stufe des vierwertigen Osmiums unter Bildung des Bismethoxids Os(OEP)-(OMe)_2 (7j) stehen^[109]. Hierin zeigt sich wiederum der schon in Abschnitt 5 diskutierte labilisierende Einfluß des Porphyrin-Systems auf die axialen Liganden. Das schon lange bekannte Distickstoffpentamminosmium(II)-Kation, $[\text{Os}(\text{NH}_3)_5\text{N}_2]^{2+}$, ist nicht nur im salzartigen Feststoff, sondern auch in Lösung wesentlich beständiger^[110]. Demgemäß konnte bisher als einzige Reaktion von (7g) die Verdrängung des koordinierten N_2 -Moleküls gemäß Gl. (q) präparativ verwertet werden^[109, 111].



L = 1-MeIm, Py, MeCN, PR₃

Dabei erhielt man die auf anderem Wege nur schwer zugänglichen, den Hämochromen (5a) analogen „Osmochrome“, z. B. Os(OEP)Py₂ (7h). Diese lassen sich wie die Hämochromen elektrochemisch zu kationischen Komplexen, den „Osmichromsalzen“, z. B. [Os(OEP)Py₂]PF₆ (7i), oxidieren^[111]. Im Gegensatz zum Hämochrom/Hämichrom-System ist aber das Osmochrom/Osmichrom-System gegenüber einer Substitution der Axial-Liganden viel resistenter und daher besser zu charakterisieren. Dadurch ist hier – wie bei den Eisenporphyrinen – eine Möglichkeit gegeben, Beiträge zum Verständnis der Wirkungsweise der Cytochrome zu leisten^[57].

Inzwischen wurden zwei weitere Distickstoffkomplexe isoliert: Os(OEP)N₂(DMF) (7k)^[111] und Os(TTP)N₂(THF) (6k)^[112]. Der Gang der NN-Valenzfrequenzen $\nu_{NN} = 2035 \text{ cm}^{-1}$ (7k) < 2042 cm^{-1} (7g) < 2050 cm^{-1} (6k) zeigt, daß Dimethylformamid als *trans*-ständiger Donor-Ligand die Os-N-Rückbindung – wahrscheinlich durch seine gegenüber dem Tetrahydrofuran ausgeprägtere π -Donorwirkung^[57, 77] – verstärkt (*trans*-Effekt), daß der Tetra(*p*-tolyl)-porphyrin-Ligand in (6k) andererseits durch seine im Vergleich zum Octaethylporphyrin-System stärkere π -Acceptor-Kapazität die Os-N-Rückbindung schwächt (*cis*-Effekt).

Ein starker *trans*-Effekt wird auch bei den Nitrosylkomplexen (7l) und (7m) beobachtet^[107]. Während der aus dem Carbonylderivat (7d) in aprotonischem Milieu zugängliche Dinitrosylkomplex Os(OEP)(NO)₂ (7l) beim Erhitzen oberhalb 100°C unter NO-Abgabe zerstört wird, läßt sich das aus (7l) durch Einwirkung von Methanol entstehende Nitrosylmethoxo-Derivat Os(OEP)NO(OMe) (7m) im Hochvakuum eines Massenspektrometers unzersetzt verdampfen und liefert ein Molekül-Ion. Daß der Dinitrosylkomplex (7l) im Gegensatz zu seinem nur bei -196°C nachgewiesenen Eisen-Analogon (5j) (Abb. 5) bei Raumtemperatur chromatographiert und kristallisiert werden kann, zeigt wiederum, wie sehr der Austausch von Fe^{II} gegen Os^{II} die Addukte kleiner Moleküle an das Metallporphyrin-System stabilisiert. Der Diamagnetismus und das IR-Spektrum von (7l) deuten auf die seltene, durch das Porphyrinsystem erzwungene *trans*-Anordnung der beiden NO-Spezies hin.

Einen weiteren *cis*-Effekt auf das optische Spektrum beschreibt schließlich die im folgenden erläuterte „Bathochromie-Regel“, die zur Identifizierung von Addukten kleiner Moleküle an Metallporphyrine nützlich ist und sich an Osmiumporphyrinen wegen der bei ihnen besonders ausgeprägten Effekte besonders gut herausarbeiten läßt^[57]. Beim Übergang von Hämochromen in Carbonylhämochrom [Sequenz (5a) \rightarrow (5b) \rightarrow (5g), Abb. 5] erfolgt eine bathochromie Verschiebung des längstwelligen Absorptionsmaximums um 10 bis 14 nm („ α -Bande“, Abb. 3). Bei Carbonylosmiumporphyrinen (7d) und Osmochromen (7h) beträgt die entsprechende Verschiebung dagegen 30–33 nm^[57]. Diese Verschiebung ist um so größer, je größer die π -Acceptor-Kapazität des axialen Liganden ist. Demgemäß erscheint die α -Bande in der Serie Os(OEP)Py₂ (7h), 510 nm < Os(OEP)N₂(THF) (7g), 523 nm < Os(OEP)-CO(Py) (7d), 540 nm < Os(OEP)NO(OMe) (7m), 567 nm entsprechend der in der Reihe Py < N₂ < CO < NO⁺ zunehmenden π -Acceptor-Stärke bathochrom verschoben^[107]. Wendet man diese Regel auf die α -Banden der Hämoglobine [Hb] (555 nm), [Hb·CO] (569 nm), [Hb·O₂] (577 nm, Abb. 3) sowie [Hb·NO] (575 nm) an, so erkennt man, daß der Elektronenabfluß auf den π -Acceptorliganden für NO oder O₂ etwa gleich groß und auf jeden Fall größer als für CO ist. – Die Regel gilt auch für Cobalt(II)-porphyrine^[77]. Die theoretische Fundierung dieser Regel gelang Gouterman durch Molekülorbital-Rechnungen mit dem iterativen „extended Hückel“-Verfahren^[113].

Der Versuch, im Hämoglobin das Eisen durch Osmium zu ersetzen und so ein „Osmoglobin“ zu gewinnen, erscheint sehr problematisch und mühevoll, da die sehr drastischen Reaktionsbedingungen beim Osmium-Einbau nicht auf das labile Protoporphyrinsystem anwendbar sind und überdies zum äußerst stabilen CO-Komplex führen. Prinzipiell erscheint aber ein „Osmoglobin“ heute herstellbar. Daß es als

N₂-Überträger wirken könnte, läßt sich noch nicht grundsätzlich ausschließen.

7.3. Rutheniumporphyrine und ihr Vergleich mit Eisen- und Osmiumporphyrinen

Rutheniumporphyrine sind erstmals 1969 von *Fleischer*^[114] synthetisiert und im wesentlichen von *Tsutsui*^[7, 55a, 55b], *Holm*^[55c] sowie *Whitten*^[115, 116] weiter bearbeitet worden. Trotzdem ist ihre Axialligand-Chemie noch unterentwickelt im Vergleich zu den Eisen- und Osmiumporphyrinen^[6]. Wirklich gut charakterisiert sind lediglich die Carbonylkomplexe, z. B. Ru(TPP)CO(Py) (6l)^[117], die Ruthenochrome, z. B. Ru(OEP)Py₂ (7n)^[113, 118] und der Nitrosylmethoxidkomplex Ru(OEP)NO(OMe) (7p), die auch die „Bathochromie-Regel“ befolgen^[113]. Die Beträge der bathochromen Verschiebungen der α -Banden in der Reihe Ru(OEP)Py₂ (7n), 521 nm < Ru(OEP)CO(Py) (7c), 549 nm < Ru(OEP)NO(OMe) (7p), 572 nm liegen zwischen den entsprechenden Werten für die Verbindungen der Fe^{II}- und der Os^{II}-Reihe. Die CO-Frequenzen sinken von Fe(OEP)CO(Py) (7b), 1967 cm⁻¹ über Ru(OEP)CO(Py) (7c), 1925 cm⁻¹ zu Os(OEP)CO(Py) (7d), 1902 cm⁻¹. Beide Befunde zeigen, daß das Rückbindungsvermögen des zentralen Metallions und damit die Bindungsstärke für kleine π -Acceptor-Moleküle in der Reihe Fe^{II} < Ru^{II} < Os^{II} zunimmt.

Überraschenderweise nehmen die Rutheniumporphyrine jedoch im Redoxverhalten eine Sonderstellung ein: Die durch cyclische Voltammetrie gegen die Kalomel-Elektrode ermittelten Halbwellenpotentiale der Metall(II/III)-Stufe steigen in der Serie Os^{II} < Fe^{II} < Ru^{II} an, d. h. Os(OEP)Py₂ (7h), $-0.37 \text{ V}^{[111]} < \text{Fe(OEP)Py}_2 (7q), -0.15 \text{ V}^{[57, 119]} < \text{Ru(OEP)Py}_2 (7n), -0.02 \text{ V}^{[57, 115, 119]}$. Dieser auch bei Carbonyl-Derivaten beobachtete Effekt läßt sich durch Molekül-Orbital-Rechnungen reproduzieren^[113].

Die relativ hohen Ru^{II}/Ru^{III}-Redoxpotentiale bedeuten, daß Ru^{II}-Porphyrine eine entsprechend geringe Triebkraft zur Autoxidation besitzen und deswegen interessante Kandidaten für die reversible Oxygenierung sein sollten (siehe Schlußbemerkung in Abschnitt 4). In der Tat soll nach neuesten Befunden ein labiles Bis(acetonitril)ruthenochrom, Ru(OEP)(MeCN)₂ (7r), zur reversiblen Oxygenierung befähigt sein, und dies sogar bei Raumtemperatur^[120]! Das lediglich aufgrund spektralphotometrischer und vermutlich auch gasvolumetrischer Befunde postulierte Disauerstoffaddukt von (7r) folgt jedoch die „Bathochromie“-Regel nicht; seine α -Bande liegt relativ zum Carbonylkomplex beträchtlich hypsochrom verschoben. Dies spricht zwar nicht gegen seine Existenz, aber gegen einen einzähnig-gewinkelten Bindungszustand seiner RuO₂-Einheit gemäß dem Pauling-Modell E. Möglicherweise handelt es sich um ein Peroxoruthenium(IV)-System der Konfiguration G, die ja nach den Ergebnissen des Abschnitts 7.1 für Metallporphyrine nicht mehr abwegig und für Ruthenium nach *Vaska*^[71] sowieso zu erwarten ist, einschließlich der Fähigkeit, O₂ bei Raumtemperatur wieder abzugeben. Das Produkt der langsamer als die Oxygenierung verlaufenden Autoxidation von (7r) ist noch nicht identifiziert. Wegen des stärker negativen Redoxpotentials^[57] unterliegt das kinetisch stabilere Os^{II}-Analogon Os(OEP)(MeCN)₂ (7s) lediglich der irreversiblen Autoxidation zu OsO₂(OEP) (7f)^[111].

Die nur aufgrund spektralphotometrischer Befunde postulierte Existenz von stickstofftragenden Rutheniumporphyrinen^[116, 120] muß der Experte skeptisch beurteilen, weil auch sie nicht die Bathochromie-Regel befolgen und in Gegenwart von Pyridin oder anderen N-Donoren als *trans*-Liganden existieren sollen. (Letzteres gilt ebenfalls für das schon früher diskutierte, aber nie nachgewiesene $\text{Fe}(\text{Proto-DME})\text{N}_2(\text{Py})^{\text{[121]}}$.) Da schon die Distickstoffosmium(II)-porphyrine von jedem anderen N-Donor gespalten werden^[109, 112, 113], ist dies erst recht für die sicher labileren Fe^{II} - und Ru^{II} -Analoga zu erwarten, die damit – soweit bisher publiziert – als fragwürdige Individuen erscheinen müssen.

Über ein Ruthenoglobin gilt im großen und ganzen das bereits über ein Osmoglobin in Abschnitt 7.2 Gesagte.

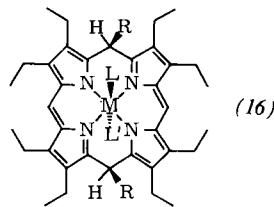


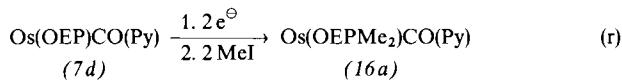
Tabelle 5. Beispiele für Porphodimethene $M(OEP\text{R}_2)\text{LL}'$ (16).

	M	R	L	L'
(16a)	Os	Me	CO	Py
(16b)	Fe	Me	Py	Py
(16c)	Fe	<i>t</i> -C ₄ H ₉	OH	—
(16d)	Fe	Me	O/2 [a]	—

[a] μ -Oxokomplex vom Typ (5e).

8. Variation IV: Eisenporphodimethene

Als letzte Variation sei das Porphodimethen-System vorgestellt, ein weiteres, nicht nur sterisch, sondern auch elektronisch modifiziertes, porphinoïdes Ligand-System, das auf der Stufe eines α, γ -Dihydroporphyrins steht. Die Synthese des konfigurativ wichtigen Carbonyl(α, γ -dimethyloctaethylporphodimethanato)pyridinosmium(II) (16a) möge als Beispiel für die Synthese solcher Komplexe (Tabelle 5) durch die mit Puppe^[123] entwickelte reduzierende Methylierung von Porphinkomplexen nach Gl. (r) dienen:



Das Molekül (16a) trägt nach der Kristallstrukturanalyse von *Scheidt* die beiden neu eingetretenen Methylgruppen in *syn*-axialer Position zur Carbonylgruppe, gewissermaßen in „Schornstein-Stellung“, auf dem dachförmig geknickten Tetrapyrrolsystem; das Pyridinmolekül hängt unter dem First des Daches (Abb. 8). Das Bild suggeriert sofort – ebenso wie weitere Strukturanalysen von Nickel(II)- und Titanylporphodimethenen^[124] – das gegenwärtig mit *Lay* bearbeitete Vorhaben, anstelle der Methylgruppen sperrige Substituenten sowie ins Zentrum Eisen einzuführen, um Myoglobin-Modelle der Art zu gewinnen, wie sie in Abschnitt 6 beschrieben sind.

Die Erforschung der Eisenporphodimethene stößt jedoch auf große Schwierigkeiten, und zwar aus drei Gründen:

1. Die reduzierende Ring-Alkylierung versagt an Fe^{II}-Porphyrinen. Daher müssen Eisenporphodimethene auf einem hier nicht interessierenden Umweg synthetisiert werden^[125].

2. Die doppelte Unterbrechung des Porphyrin-Chromophors führt zu wesentlich informationsärmeren optischen Spektren, die zum Teil nur eine breite Bande bei etwa 460 nm besitzen. (Diese ist für die orange Farbe der Porphodimethene verantwortlich.) Daher können die der Abbildung 5 entsprechenden Ligandierungsreaktionen nicht spektralphotometrisch wie in Abbildung 3 verfolgt werden.

3. Die aufgehobene Aromatizität verringert die π -Acceptorkapazität des porphinenoiden Liganden und bewirkt dadurch über eine Erniedrigung des Redoxpotentials am Porphodimethen-Hämochrom [(16b), -0.30 V, Kalomel-Elektrode^[119]]

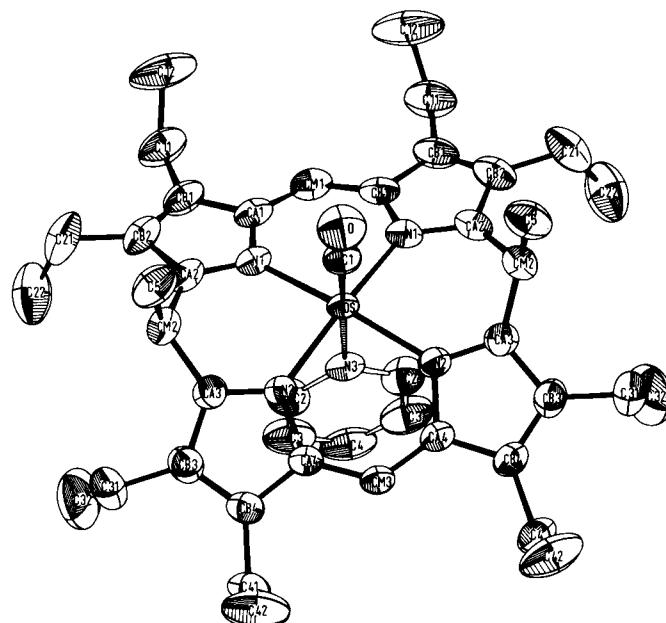


Abb. 8. Ergebnis der Kristallstrukturanalyse eines Metallporphidomethen-Komplexes, Os(OEPMe₂)CO(Py) (16a) [d(Os—C) = 183, d(C—O) = 115, d(Os—N_{Py}) = 223, d(Os—N_{Py}) = 207 pm].

möglicherweise die Irreversibilität der Aufnahme molekularen Sauerstoffs.^{126]}

Immerhin konnte in Gestalt des Di-*tert*-butyl-porphodimethen-Komplexes (16c) der erste mononukleare Hydroxo-eisen(III)-Komplex mit porphinoidem Ligandsystem in Substanz isoliert werden. Die Konstitution ist durch Analyse, IR-Spektrum ($\nu_{OH} = 3661 \text{ cm}^{-1}$), magnetische Messungen ($\mu_{eff} = 5.7 \text{ B.M.}$), ESR-Spektrum ($g_{\perp} = 5.83$) und Mößbauer-Spektrum gesichert^[127]. Im Porphodimethenkomplex (16c) ist die Kondensation an der Eisenhydroxid-Gruppe zum Zweikernkomplex gemäß dem Schritt (5f) \rightarrow (5e) (Abb. 5) beiderseits vereitelt: von oben durch die sperrigen *tert*-Butylreste, von unten durch die dachförmige Knickung der Ligandenfläche; diese lässt nicht einmal die Bildung einer sehr überdehnten $\text{Fe}-\text{O}-\text{Fe}$ -Brücke zu.

Demgegenüber ist (16d), der dem Typ (5e) entsprechende μ -Oxokomplex des α,γ -Dimethylporphodimethens, leicht zugänglich^[125]. Eine Beeinträchtigung seiner Fe—O—Fe-Brücke durch die axialen Methylgruppen ist zwar durch IR-Spektren und magnetische Messungen nachweisbar^[51b], sie reicht aber nicht aus, um die Kondensation zu verhindern.

Das Hydroxid (16c) kann wegen seiner Ähnlichkeit mit $[\text{Mb} \cdot \text{OH}]$ [vgl. (4c)] als „partielles Metmyoglobin-Modell“ angesehen werden, partiell insofern, als das zur Hydroxidgruppe *trans*-ständige, proximale Histidin fehlt. Die genaue Analyse der physikalischen Eigenschaften von (16c) dürfte bei der noch immer nicht abgeschlossenen Untersuchung der Physik des Metmyoglobins nützlich sein^[19e].

Dieser Aufsatz entstand während einer Gastprofessur an der Technischen Universität München (Sommer 1976 und 1977). Professor Fuhrhop und Professor Gersonde haben das Manuskript kritisch durchgesehen. Die in Abschnitt 7 zusammengefaßten eigenen Arbeiten waren nur möglich dank der tatkräftigen Beiträge meiner im Text genannten oder zitierten Mitarbeiter, mit der großzügigen finanziellen Förderung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft und den Fonds der Chemischen Industrie, und mit dem kostbaren Octaethylporphin, das uns Professor Inhoffen und Professor Pommer (BASF) geschenkt haben. Allen genannten Forschern und Institutionen sei auch an dieser Stelle bestens gedankt.

Eingegangen am 16. Juni 1977,
ergänzt am 13. März 1978 [A 216]

[1] H. Fischer, H. Orth: Die Chemie des Pyrrols. II. Band, 1. Hälfte. Akadem. Verlagsgesellschaft, Leipzig 1937.

[2] J. E. Falk: Porphyrins and Metalloporphyrins. Elsevier, Amsterdam 1964.

[3] K. M. Smith: Porphyrins and Metalloporphyrins (Neuauflage von [2]). Elsevier, Amsterdam 1975.

[4] D. Dolphin: The Porphyrins. Academic Press, im Druck.

[5] a) P. Hambright, Coord. Chem. Rev. 6, 247 (1971); b) in [3], Kap. 6, S. 233–278; c) Inorg. Chem. 16, 2987 (1977).

[6] J. W. Buchler in [3], Kap. 5, S. 157–231; in [4], Bd. I, Kap. 10, S. 390–482.

[7] D. Ostfeld, M. Tsutsui, Acc. Chem. Res. 7, 52 (1974); M. Tsutsui, G. A. Taylor in [3], Kap. 7, S. 279–313.

[8] A. Treibs, Justus Liebigs Ann. Chem. 728, 115 (1969).

[9] J. W. Buchler, L. Puppe, K. Rohbock, H. H. Schneehage, Ann. N. Y. Acad. Sci. 206, 116 (1973).

[10] R. Willstätter, A. Stoll: Untersuchungen über Chlorophyll. Springer, Berlin 1913.

[11] A. Treibs: Das Leben und Wirken von Hans Fischer. Hans-Fischer-Gesellschaft, München 1971.

[12] J. L. Hoard, Science 174, 1295 (1971); in [3], Kap. 8, S. 318–380.

[13] J. Subramanian in [3], Kap. 13, S. 555–589.

[14] a) A. L. Lehninger: Biochemistry. Worth Publishers, New York 1975; Biochemie. 2. Aufl. Verlag Chemie, Weinheim 1977; b) H. R. Mahler, E. H. Cordes: Biological Chemistry. Harper and Row, New York 1971; c) G. L. Eichhorn: Inorganic Biochemistry. Bd. 2, S. 797–1021, Elsevier, Amsterdam 1973; d) R. E. Dickerson, I. Geis: Struktur und Funktion der Proteine. Verlag Chemie, Weinheim 1971.

[15] E. Antonini, M. Brunori: Hemoglobin and Myoglobin in their Reaction with Ligands. North-Holland, Amsterdam 1971.

[16] G. Buse, Angew. Chem. 83, 735 (1971); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 10, 663 (1971); zit. Lit.

[17] G. Braunitzer, G. Buse, K. Gersonde in O. Hayaishi: Molecular Oxygen in Biology. North-Holland, Amsterdam 1974.

[18] M. F. Perutz, Br. Med. Bull. 32, 195 (1976); zit. Lit.

[19] a) L. Pauling, C. D. Coryell, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 22, 210 (1936); b) C. D. Coryell, F. Stitt, L. Pauling, J. Am. Chem. Soc. 59, 633 (1937); c) A. Weiss, E. Witte: Magnetochemie. Verlag Chemie, Weinheim 1973; d) M. Weissbluth: Hemoglobin: Cooperativity and Electronic Properties. Springer, Heidelberg 1974; e) U. F. Thomanek, F. Parak, B. Wintergerst, Z. Naturforsch. C 32, 11 (1977).

[20] Q. H. Gibson, F. J. W. Roughton, J. Physiol. 136, 507 (1957); zit. Lit.

[21] S. Moeschlin: Klinik und Therapie der Vergiftungen. 5. Aufl., Thieme, Stuttgart 1972.

[22] E. Hegesh, M. Avron, Biochim. Biophys. Acta 146, 91, 397 (1967).

[23] J. C. Kendrew, Science 139, 1259 (1963).

[24] R. Huber, O. Epp, H. Formanek, J. Mol. Biol. 52, 349 (1970).

[25] H. Vahrenkamp, Chem. Ber. 107, 3867 (1974).

[26] L. Pauling: Hemoglobin. Sir Joseph Bancroft Memorial Symposium. Butterworths, London 1949; Nature 203, 182 (1964).

[27] J. S. Griffith, Proc. Roy. Soc. A 235, 23 (1956).

[28] a) J. J. Weiss, Nature 202, 83 (1964); b) J. B. Wittenberg, A. B. Wittenberg, J. Peisach, W. E. Blumberg, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 67, 1846 (1970).

[29] H. E. Hoenig, K. Gersonde, Abstracts of Papers, Internat. Conf. on Superconducting Quantum Devices, Berlin, 5.–8. Okt. 1976, D 3, S. 64–67.

[30] a) C. H. Barlow, J. C. Maxwell, W. J. Wallace, W. S. Caughey, Biochem. Biophys. Res. Commun. 55, 91 (1973); b) J. C. Maxwell, W. S. Caughey, ibid. 60, 1309 (1974); c) J. C. Maxwell, J. A. Volpe, C. H. Barlow, W. S. Caughey, ibid. 58, 166 (1974); d) W. J. Wallace, J. C. Maxwell, W. S. Caughey, FEBS Lett. 43, 33 (1974); e) Biochem. Biophys. Res. Commun. 57, 1104 (1974).

[31] A. Dieudie, M.-M. Rohmer, A. Veillard, J. Am. Chem. Soc. 98, 3717 (1976).

[32] J.-H. Fuhrhop, Angew. Chem. 88, 704 (1976); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 15, 648 (1976); siehe auch Chem. Unserer Zeit 11, 30 (1977).

[33] H. Fischer, K. Zeile, Justus Liebigs Ann. Chem. 468, 98 (1929).

[34] a) R. F. Labbe, G. Nishida, Biochim. Biophys. Acta 26, 437 (1957); b) M. Overkamp, H. Twilfer, K. Gersonde, Z. Naturforsch. C 31, 524 (1976).

[35] R. Hill, H. F. Holden, Biochem. J. 20, 1326 (1926).

[36] B. Schmidt, Angew. Chem. 84, 649 (1972); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 11, 576 (1972).

[37] J.-H. Fuhrhop, Angew. Chem. 86, 363 (1974); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 13, 321 (1974).

[38] J. W. Buchler, H. H. Schneehage, Z. Naturforsch. B 28, 433 (1973).

[39] a) W. S. Caughey in [14c], Kap. 24, S. 797–831; b) W. S. Caughey, C. H. Barlow, D. H. O'Keefe, M. C. O'Toole, Ann. N. Y. Acad. Sci. 206, 296 (1973); c) C. J. Weschler, D. L. Anderson, F. Basolo, J. Am. Chem. Soc. 97, 6707 (1975); d) M. Rougée, D. Brault, Biochemistry 14, 4100 (1975); e) L. D. Spaulding, C. C. Chang, N.-T. Yu, R. H. Felton, J. Am. Chem. Soc. 97, 2517 (1975); f) A. Vogler, H. Kunkely, Ber. Bunsenges. Phys. Chem. 80, 425 (1976); g) S.-M. Peng, J. A. Ibers, J. Am. Chem. Soc. 98, 8032 (1976); h) Gmelin Handbuch der Anorganischen Chemie. Erg.-Werk, Band 36, Teil B. 8. Aufl. Springer, Berlin 1976, S. 49–93.

[40] a) R. Bonnett, A. A. Charalambides, R. A. Martin, K. D. Sales, B. W. Fitzsimmons, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1975, 884; b) J. C. Maxwell, W. S. Caughey, Biochemistry 15, 388 (1976); c) M. F. Perutz, J. V. Kilmartin, K. Nagai, A. Szabo, S. R. Simon, ibid. 15, 378 (1976).

[41] a) P. Piciulo, G. Rupprecht, W. R. Scheidt, J. Am. Chem. Soc. 96, 5293 (1974); b) W. R. Scheidt, M. E. Frisse, ibid. 97, 17 (1975); c) W. R. Scheidt, P. Piciulo, ibid. 98, 1913 (1976).

[42] B. B. Wayland, L. W. Olson, J. Am. Chem. Soc. 96, 6037 (1974).

[43] D. V. Stynes, B. R. James, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1973, 325.

[44] J. P. Collman, C. A. Reed, J. Am. Chem. Soc. 95, 2048 (1973).

[45] J. P. Collman, J. L. Hoard, N. Kim, G. Lang, C. A. Reed, J. Am. Chem. Soc. 97, 2676 (1975).

[46] a) J. O. Alben, W. H. Fuchsman, C. A. Beaudreau, W. S. Caughey, Biochemistry 7, 624 (1968); b) D. Dolphin, J. R. Sams, T. B. Tsin, K. L. Wong, J. Am. Chem. Soc. 98, 6970 (1976).

[47] a) G. C. Wagner, R. J. Kassner, J. Am. Chem. Soc. 96, 5593 (1974); b) W. S. Brinigar, C. K. Chang, J. Geibel, T. G. Taylor, ibid. 96, 5597 (1974).

[48] J. Almog, J. E. Baldwin, R. L. Dyer, J. Huff, C. Wilkerson, J. Am. Chem. Soc. 96, 5600 (1974).

[49] D.-H. Chin, J. Del Gaudio, G. N. LaMar, A. L. Balch, J. Am. Chem. Soc. 99, 5486 (1977).

[50] a) E. B. Fleischer, T. S. Srivastava, J. Am. Chem. Soc. 91, 2403 (1969); b) A. B. Hoffman, D. M. Collins, V. W. Day, E. B. Fleischer, T. S. Srivastava, J. L. Hoard, ibid. 94, 3620 (1972).

[51] a) D. H. O'Keefe, C. H. Barlow, G. A. Smythe, W. H. Fuchsman, T. H. Moss, H. Lilenthal, W. S. Caughey, Bioinorg. Chem. 5, 125 (1975); b) H. Lueken, J. W. Buchler, K. L. Lay, Z. Naturforsch. B 31, 1596 (1976).

[52] H. A. O. Hill, D. R. Turner, G. Pellizer, Biochem. Biophys. Res. Commun. 56, 739 (1974).

[53] J. Hodgkinson, R. B. Jordan, J. Am. Chem. Soc. 95, 763 (1973).

[54] a) E. B. Fleischer, S. Jacobs, L. Mesticelli, J. Am. Chem. Soc. 90, 2527 (1968); b) E. B. Fleischer, M. Krishnamurthy, J. Coord. Chem. 2, 89 (1972).

[55] a) M. Tsutsui, D. Ostfeld, L. M. Hoffman, J. Am. Chem. Soc. 93, 1820 (1971); b) M. Tsutsui, D. Ostfeld, J. N. Francis, L. M. Hoffman, J. Coord. Chem. I, 115 (1971); c) S. S. Eaton, G. R. Eaton, R. H. Holm, J. Organometal. Chem. 39, 179 (1972).

[56] a) A. E. Martell, M. Calvin: Die Chemie der Metallchelatverbindungen. Verlag Chemie, Weinheim 1958, S. 339; b) E. Bayer, P. Schretzmann, Struct. Bonding 2, 181 (1967).

[57] J. W. Buchler, W. Kokisch, P. D. Smith, Struct. Bonding, im Druck.

[58] a) A. H. Corwin, S. D. Bruck, J. Am. Chem. Soc. 80, 4736 (1958); b) J. H. Wang, ibid. 80, 3168 (1958).

[59] O. Leal, D. L. Anderson, R. G. Bowman, F. Basolo, R. L. Burwell, Jr., J. Am. Chem. Soc. 97, 5125 (1975).

[60] a) E. Tsuchida, K. Honda, H. Sata, Inorg. Chem. 15, 352 (1976); b) E. Bayer, G. Holzbach, Angew. Chem. 89, 120 (1977); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 16, 117 (1977).

[61] J. E. Baldwin, J. Huff, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 5757 (1973).

[62] C. K. Chang, T. G. Traylor, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 5810 (1973).

[63] J. Geibel, C. K. Chang, T. G. Traylor, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 5924 (1975).

[64] a) J. Almog, J. E. Baldwin, R. L. Dyer, M. Peters, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 226 (1975); b) J. Almog, J. E. Baldwin, J. Huff, *ibid.* **97**, 227 (1975).

[65] a) J. P. Collman, R. R. Gagné, T. R. Halbert, J.-C. Marchon, C. A. Reed, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 7868 (1973); b) J. P. Collman, R. R. Gagné, C. A. Reed, *ibid.* **96**, 2629 (1974).

[66] a) J. P. Collman, R. R. Gagné, C. A. Reed, W. T. Robinson, G. A. Rodley, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **71**, 1326 (1974); b) J. P. Collman, R. R. Gagné, C. A. Reed, R. T. Halbert, G. Lang, W. T. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 1427 (1975).

[67] a) J. P. Collman, J. I. Brauman, T. R. Halbert, K. S. Suslick, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **73**, 3333 (1976); b) J. P. Collman, J. I. Brauman, K. S. Suslick, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 7185 (1975).

[68] a) A. R. Battersby, D. G. Buckley, S. G. Hartley, M. D. Turnbull, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 879; b) J. E. Baldwin, T. Klose, M. Peters, *ibid.* 1976, 881; c) H. Ogoshi, H. Sugimoto, Z. Yoshida, *Tetrahedron Lett.* **49**, 4477 (1976); d) C. K. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 2819 (1977); N. E. Kagan, D. Mauzerall, R. B. Merrifield, *ibid.* **99**, 5484 (1977).

[69] F. Basolo, B. M. Hoffman, J. A. Ibers, *Acc. Chem. Res.* **8**, 384 (1975); zit. Lit.

[70] a) J. S. Valentine, *Chem. Rev.* **73**, 235 (1973); b) G. Henrici-Olivé, S. Olivé, *Angew. Chem.* **86**, 1 (1974); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **13**, 29 (1974); c) E.-I. Ochiai, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **37**, 1503 (1975); d) R. W. Erskine, B. O. Field, *Struct. Bonding* **28**, 1 (1976); e) G. McLendon, A. E. Martell, *Coord. Chem. Rev.* **19**, 1 (1976); zit. Lit.

[71] L. Vaska, *Acc. Chem. Res.* **9**, 175 (1976); zit. Lit.

[72] P. Pfeiffer, T. Tsumaki, E. Breith, E. Lübbe, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **503**, 84 (1933).

[73] T. Tsumaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **13**, 252 (1938).

[74] C. Floriani, F. Calderazzo, *J. Chem. Soc. A* **1969**, 946.

[75] M. Calligaris, G. Nardin, L. Randaccio, G. Tauzher, *Inorg. Nucl. Chem. Lett.* **9**, 419 (1973).

[76] a) F. A. Walker, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 4235 (1970); b) **95**, 1154 (1973).

[77] D. V. Stynes, H. C. Stynes, B. R. James, J. A. Ibers, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 1796 (1973) und vorhergehende Veröffentlichungen.

[78] a) B. M. Hoffman, D. H. Petering, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **67**, 637 (1970); b) C. A. Spilburg, B. M. Hoffman, D. H. Petering, *J. Biol. Chem.* **247**, 4219 (1972); c) G. C. Hsu, C. A. Spilburg, C. Bull, B. M. Hoffman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **69**, 2122 (1972).

[79] J. P. Collman, R. R. Gagné, J. Kouba, H. Ljusberg-Wahren, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 6800 (1974).

[80] a) B. B. Wayland, J. V. Minkiewicz, M. E. Abd-Elmageed, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 2795 (1974); b) B. B. Wayland, M. E. Abd-Elmageed, *ibid.* **96**, 4809 (1974).

[81] R. W. Scheidt, J. L. Hoard, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 8281 (1973).

[82] a) B. Gonzalez, J. Kouba, S. Yee, C. A. Reed, J. F. Kirner, W. R. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 3247 (1975); b) B. M. Hoffman, C. J. Weschler, F. Basolo, *ibid.* **98**, 5473 (1976); c) J. F. Kirner, C. A. Reed, W. R. Scheidt, *ibid.* **99**, 1093 (1977).

[83] S. K. Cheung, C. S. Grimes, J. Wong, C. A. Reed, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 5028 (1976).

[84] T. L. Fabry, C. Simo, K. Jahaverian, *Biochim. Biophys. Acta* **160**, 118 (1968).

[85] a) T. Yonetani, T. Asakura, *J. Biol. Chem.* **244**, 4580 (1969); b) M. R. Waterman, T. Yonetani, *ibid.* **245**, 5837 (1970).

[86] a) C. Bull, R. G. Fisher, B. M. Hoffman, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **59**, 140 (1974); b) Q. H. Gibson, B. M. Hoffman, R. A. Crepeau, S. J. Edelstein, C. Bull, *ibid.* **59**, 146 (1974); c) H. Moffat, R. S. Loe, B. M. Hoffman, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 5259 (1974); d) B. M. Hoffman, Q. H. Gibson, C. Bull, R. H. Crepeau, S. J. Edelstein, R. G. Fisher, M. J. McDonald, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **244**, 174 (1975).

[87] P. Piciulo, G. Rupprecht, W. R. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 5293 (1974).

[88] B. B. Wayland, L. W. Olson, *Inorg. Chim. Acta* **11**, L 23 (1974).

[89] A. B. P. Lever, XVII. Internat. Conf. on Coordination Chemistry, Hamburg, 6.–10. Sept. 1975.

[90] B. M. Hoffman, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 1688 (1975).

[91] a) W. DeW. Horrocks, Jr., R. F. Venteicher, C. A. Spilburg, B. L. Vallee, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **64**, 317 (1975); b) C. P. Wong, R. F. Venteicher, W. DeW. Horrocks, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 7149 (1974).

[92] H. Ogoshi, J.-J. Setsune, T. Omura, Z.-I. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 6461 (1975) sowie in [3–7] zit. Lit.

[93] J. W. Buchler, G. Eikelmann, L. Puppe, K. Rohbock, H. H. Schneehage, D. Week, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **745**, 135 (1971).

[94] J. W. Buchler, K. Rohbock, *Inorg. Nucl. Chem. Lett.* **8**, 1073 (1972).

[95] N. Kim, K. Rohbock, J. W. Buchler, J. L. Hoard, unveröffentlicht; siehe [6, 7, 12].

[96] F. Lux, D. Brown, D. Dempf, R. D. Fischer, W. Hagenberg, *Angew. Chem.* **81**, 913 (1969); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **8**, 894 (1969); A. Gieren, W. Hoppe, *Chem. Commun.* 1971, 413.

[97] J. W. Buchler, M. Folz, H. Habets, J. van Kaam, K. Rohbock, *Chem. Ber.* **109**, 1477 (1976).

[98] C.-P. Wong, W. DeW. Horrocks, Jr., *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2637.

[99] C. Lecomte, J. Protas, R. Guillard, B. Fliniaux, P. Fournari, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 435; R. Guillard, B. Maume, P. Fournari, C. R. Acad. Sci. C **281**, 461 (1975).

[100] a) J. F. Johnson, W. R. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 294 (1977); b) C. Lecomte, J. Protas, R. Guillard, C. R. Acad. Sci. C **283**, 397 (1976).

[101] R. Guillard, M. Fontesse, P. Fournari, C. Lecomte, J. Protas, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 161.

[102] B. Chevrier, T. Diebold, R. Weiss, *Inorg. Chim. Acta* **19**, L 57 (1976).

[103] T. S. Srivastava, E. B. Fleischer, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 5518 (1970).

[104] J. W. Buchler, L. Puppe, K. Rohbock, H. H. Schneehage, *Chem. Ber.* **106**, 2710 (1973).

[105] J. W. Buchler, K. Rohbock, *J. Organomet. Chem.* **65**, 223 (1974).

[106] J. W. Buchler, P. D. Smith, *Angew. Chem.* **86**, 378 (1974); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **13**, 341 (1974).

[107] J. W. Buchler, P. D. Smith, *Chem. Ber.* **109**, 1465 (1976).

[108] J. Chatt, J. R. Dilworth, G. J. Leigh, *Chem. Commun.* 1969, 687.

[109] J. W. Buchler, P. D. Smith, *Angew. Chem.* **86**, 820 (1974); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **13**, 745 (1974).

[110] D. Sellmann, *Angew. Chem.* **86**, 692 (1974); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **13**, 639 (1974).

[111] J. W. Buchler, W. Kokisch, unveröffentlicht; W. Kokisch, Diplomarbeit, Technische Hochschule Aachen 1976.

[112] J. W. Buchler, M. Folz, *Z. Naturforsch.* **B 32**, 1439 (1977).

[113] A. Antipas, J. W. Buchler, M. Gouterman, P. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **100** (1978), im Druck.

[114] E. B. Fleischer, R. Thorp, D. Venerable, *Chem. Commun.* 1969, 475.

[115] G. M. Brown, F. R. Hopf, T. J. Meyer, D. G. Whitten, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 5385 (1975).

[116] F. R. Hopf, D. G. Whitten, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 7422 (1976).

[117] R. G. Little, J. A. Ibers, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 8583 (1973).

[118] F. R. Hopf, T. P. O'Brien, W. R. Scheidt, D. G. Whitten, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 277 (1975).

[119] J. W. Buchler, B. Tonn, unveröffentlicht; B. Tonn, Diplomarbeit, Technische Hochschule Aachen 1976.

[120] N. Farrell, D. H. Dolphin, B. R. James, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 324 (1978).

[121] S. McCoy, W. S. Caughey, *Biochemistry* **9**, 2387 (1970).

[122] J. W. Buchler, K. L. Lay, P. D. Smith, W. R. Scheidt, G. A. Rupprecht, J. E. Kenny, *J. Organomet. Chem.* **110**, 109 (1976).

[123] J. W. Buchler, L. Puppe, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **740**, 142 (1972); **1974**, 1046.

[124] a) P. N. Dwyer, J. W. Buchler, W. R. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 2789 (1974); b) P. N. Dwyer, L. Puppe, J. W. Buchler, W. R. Scheidt, *Inorg. Chem.* **14**, 1782 (1975).

[125] J. W. Buchler, K. L. Lay, *Z. Naturforsch.* **B 30**, 385 (1975).

[126] J. W. Buchler, K. L. Lay, unveröffentlicht; K. L. Lay, Dissertation, Technische Hochschule Aachen 1975.

[127] J. Billecke, J. W. Buchler, J. Ensling, K. Gersonne, P. Gütlich, M. Kristahl, K. L. Lay, H. Lueken, B. Tonn, noch unveröffentlicht.