

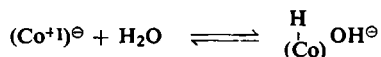
GERHARD N. SCHRAUZER, RICHARD J. WINDGASSEN
und JOSEF KOHNLE

Die Konstitution von Vitamin B_{12s}¹⁾

Aus dem Institut für Anorganische Chemie der Universität München und der
Shell Development Company, Emeryville, California

(Eingegangen am 15. April 1965)

Aus Versuchen mit Vitamin B_{12s} und reduzierten Bis-dimethylglyoximkobalt-Komplexen („Cobaloxim_s“) wird gezeigt, daß Vitamin B_{12s} und Cobaloxim_s anionische Komplexe des +I-wertigen Kobalts sind, die mit den korrespondierenden freien Säuren im Hydrolysegleichgewicht stehen:



Aus pH-Messungen wird der pK_s-Wert der freien Säure für ein spezielles Cobaloxim_s zu 10.54 bestimmt; die Säuren selbst sind im freien Zustand unbeständig und zerfallen unter Wasserstoffentwicklung. Die charakteristische Farbe der Cobaloxime_s und des Vitamin B_{12s} wird im wesentlichen durch Ligandenfeldübergänge im sichtbaren Spektralbereich verursacht, deren Lage von der Natur der noch an das Kobalt gebundenen Basenkomponente abhängt. Die hohe nucleophile Reaktivität des Kobalts in diesen Komplexen und der Mechanismus der Reaktionen mit organischen Substraten wird erklärt.

Bei der Reduktion von Vitamin B₁₂ mit einer Reihe von Agenzien (z. B. NaBH₄, Zn in alkalischem Medium, Cr^{II}-Salzen oder mit H₂ in Gegenwart von Katalysatoren) entstehen graugrüne Lösungen einer als „Vitamin B_{12s}“ bezeichneten Verbindung, die als Ausgangsprodukt zur Synthese Coenzym B₁₂-artiger Verbindungen mit Co—C-Bindungen und als möglicher Zwischenstoff bei enzymatischen Reaktionen von besonderem Interesse ist²⁾. Vitamin B_{12s} reagiert mit Diazomethan unter Bildung von Methylcobalamin^{3,4)}, was nahelegte, dieses Reduktionsprodukt des Vitamins als Kobalt-Wasserstoffverbindung aufzufassen. Es wurde ursprünglich als Kobalt(III)-hydrid formuliert; inzwischen besteht jedoch Einigkeit darüber, daß die Verbindung einwertiges Kobalt enthält. Ob tatsächlich metallgebundener Wasserstoff vorhanden ist, konnte noch nicht hinreichend bewiesen werden. Außer durch die Reaktion mit

1) Chemie der Metall-Koordinationsverbindungen, VIII. Mitteil.; VII. Mitteil.: G. N. Schrauzer und V. P. Mayweg, J. Amer. chem. Soc. im Erscheinen. — Auszugsweise vorge tragen auf der GdCh-Hauptversammlung und Kekulé-Feier, Bonn, 13. — 18. Sept. 1965. Korrespondenz zu richten an G. N. S., Shell Development Company, Emeryville, California, USA.

2) Ausführliche Literaturangaben über Arbeiten auf dem Vitamin B₁₂-Gebiet finden sich in: K. Bernhauer, O. Müller und F. Wagner, Angew. Chem. 75, 1145 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 200 (1964); R. Bonnett, Chem. Reviews 63, 573 (1963); J. A. Hill, H. M. Pratt und R. J. P. Williams, J. theoret. Biol. 3, 423 (1962); Ann. N. Y. Acad. Sci. 112, 547—921 (1964).

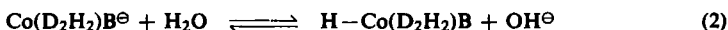
3) O. Müller und G. Müller, Biochem. Z. 336, 299 (1962).

4) A. W. Johnson, L. Mervyn, N. Shaw und E. L. Smith, J. chem. Soc. [London] 1963, 4146.

Diazomethan ließ sich die Co—H-Bindung jedenfalls noch nicht nachweisen. In der vorliegenden Arbeit teilen wir die Ergebnisse unserer Versuche zur Aufklärung von Vitamin B_{12a} mit, die wir an Cobaloximen⁵⁾, den von uns kürzlich entdeckten⁶⁾ koordinations-chemischen Vitamin B₁₂-Modellen, gewannen.

A. DARSTELLUNG UND EIGENSCHAFTEN VON COBALOXIM

Die Überführung von Cobaloximen der Zusammensetzung $X-\text{Co}(\text{D}_2\text{H}_2)\text{B}$ in Cobaloxim_s gelingt ebenso wie die des Vitamin B₁₂ mit einer größeren Anzahl von Reduktionsmitteln (NaBH_4 , Zn/NaOH , Stannit, H_2/Pt in alkalischer Lösung u. a.). Es entstehen in Abhängigkeit von der Basenkomponente B blaue oder grüne, sauerstoffempfindliche Lösungen, die in ihren chemischen Eigenschaften weitgehend dem Vitamin B_{12a} entsprechen. Insbesondere liefern auch sie bei der Reaktion mit Diazomethan Methylcobaloxim⁶⁾. Um Näheres über die Natur dieser Reduktionsprodukte zu erfahren, wurde zunächst die Reaktion von Chlorotributylphosphinatocobaloxim mit Wasserstoff untersucht *). Damit die Bildung von Cobaloxim_s erfolgt, muß die Reaktionslösung mindestens 2 Moläquiv. einer starken Base enthalten; in weniger alkalischer oder gar neutraler Lösung wird in Gegenwart von Platinkatalysatoren auch das komplexgebundene Diacetyldioxim reduziert. In alkalischem Medium kommt die Wasserstoffabsorption erst in Anwesenheit von Hydrierungskatalysatoren, z. B. Pt, in Gang. Die Gasaufnahme wird im Laufe der Zeit immer schneller, was auf einen autokatalytischen Vorgang schließen läßt; autokatalytisch wirken dabei die reduzierten Cobaloxime selbst. Bildet man nämlich eine Spur Cobaloxim_s in der Reaktionslösung etwa durch Zusatz einer kleinen Menge NaBH_4 vor, so läuft die Reduktion mit Wasserstoff auch ohne Platinkatalysator ab. Die Hydrierung von Chlorotributylphosphinatocobaloxim kommt nach Aufnahme von 1 Moläquiv. H_2 praktisch zum Stillstand; danach wird nurmehr sehr langsam Wasserstoff aufgenommen. Aus der Stöchiometrie der Reaktion mit Wasserstoff läßt sich schließen, daß Cobaloxim_s aus Cobaloxim durch Aufnahme zweier Reduktionsäquivalente entsteht. Einen eindeutigeren Hinweis auf die Konstitution von Cobaloxim_s gewinnt man aus einer weiteren *Bildungsreaktion*: Löst man die (bereits beschriebenen⁶⁾) Alkalimetallderivate der Cobaloxime unter strengstem Luftausschluß in Wasser auf, so erhält man Lösungen von Cobaloxim_s, die leicht an deren Farbe und charakteristischen Reaktionen erkannt werden können. Wesentlicher Bestandteil dieser Lösungen sollte daher das Anion $\text{Co}(\text{D}_2\text{H}_2)\text{B}^\ominus$ sein (Gl. 1); da die Lösungen alkalisch reagieren, muß auch das Hydrolysegleichgewicht (2) berücksichtigt werden:

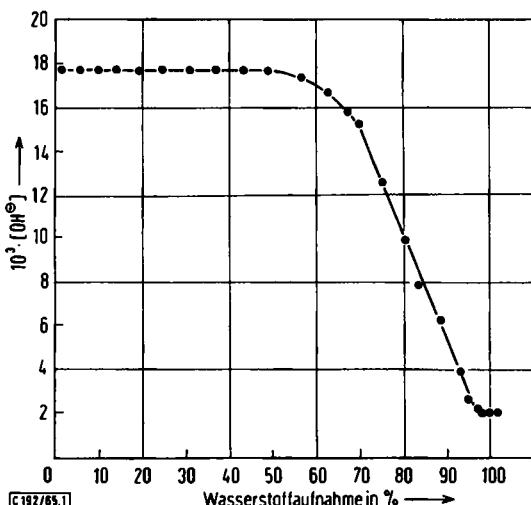


*) Dieses Cobaloxim wurde herangezogen, da dessen Reduktionsprodukte im Vergleich zu Cobaloximen mit anderen Basenkomponenten stabiler und besser löslich sind. Versuche wurden jedoch auch mit anderen Cobaloximen durchgeführt und zeigen, daß die prinzipiellen Schlußfolgerungen für alle Cobaloxime gelten.

5) Bis(dimethylglyoximato)-kobalt-Komplexe z. B. der Zusammensetzung $X-\text{Co}(\text{D}_2\text{H}_2)\text{B}$ (D = Dianion des Diacetyldioxims, B eine Base, X z. B. Halogen). Vgl. L. Tschugaeff, Ber. dtsh. chem. Ges. 40, 3498 (1907).

6) G. N. Schrauzer und J. Kohnle, Chem. Ber. 97, 3056 (1964).

Um quantitative Aussagen über die Lage des Gleichgewichtes (2) machen zu können, wurde die Änderung der Hydroxylionenkonzentration bei der Reduktion von Chlorotributylphosphinatocobaloxim mit H_2/Pt in Gegenwart einer bekannten Menge KOH verfolgt (Abbild. 1). Die OH^- -Konzentration bleibt zunächst konstant, verringert sich jedoch beim Erreichen des Äquivalenzpunktes, was nur durch eine Hydrolyse im Sinne von Gl. (2) erklärt werden kann.

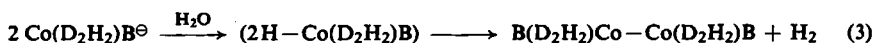


Abbild. 1. Änderung der OH^- -Konzentration als Funktion der H_2 -Aufnahme einer 0.012 m Lösung von Chlorotributylphosphinatocobaloxim in Gegenwart von 0.024 m KOH , in Wasser/Isopropylalkohol 3 : 2

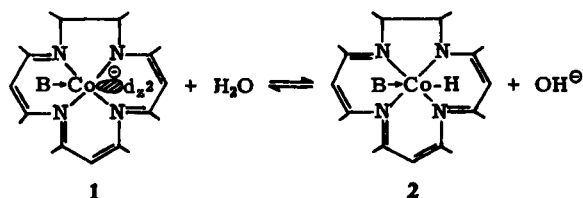
Aus den numerischen Daten errechnet sich der $\text{p}K_s$ -Wert der Säure $\text{H}-\text{Co}(\text{D}_2\text{H}_2)\text{P}(\text{n}-\text{C}_4\text{H}_9)_3$ zu 10.54 (bei 25° in Wasser/Isopropylalkohol 3 : 2, bei einem Wasserstoffdruck von 1 at). Die Gleichgewichtskonzentration an freier Säure würde somit etwa 3% ausmachen und sollte in konzentrierten Cobaloxim₅-Lösungen noch groß genug sein, um durch NMR-Messung den Nachweis metallgebundener Protonen zu gestatten. Es gelang allerdings nicht, derartige Signale zu beobachten; offenbar findet der Protonenaustausch mit dem Lösungsmittel bereits zu rasch statt. Griffith und Wilkinson⁷⁾ konnten zwar auf diese Weise das metallgebundene Proton im Ion $\text{Co}(\text{CN})_5\text{H}^{3-}$ auffinden; dieses dreifach negativ geladene Säureanion dürfte das Proton jedoch erheblich langsamer austauschen als das ungeladene $\text{H}-\text{Co}(\text{D}_2\text{H}_2)\text{B}$. Wir versuchten daher, die Säure $\text{H}-\text{Co}(\text{D}_2\text{H}_2)\text{P}(\text{n}-\text{C}_4\text{H}_9)_3$ durch vorsichtiges Ansäuern der Cobaloxim₅-Lösung anzureichern oder zu isolieren. Dabei trat aber jeweils Wasserstoffentwicklung auf (insgesamt wurde $1/2$ Mol Wasserstoff pro Mol Cobaloxim frei), und es fielen Kristalle einer Komplexverbindung der Zusammensetzung $\text{Co}(\text{D}_2\text{H}_2)\text{P}(\text{n}-\text{C}_4\text{H}_9)_3$ aus. Analog ließ sich auch die Verbindung mit Triphenylphosphin darstellen. Die gleichen Komplexe wurden auch erhalten beim Versuch, Alkali- oder Erdalkalisalze der Cobaloxime durch Konzentrieren wäßrig-alkoholischer Co-

⁷⁾ W. P. Griffith und G. Wilkinson, J. chem. Soc. [London] 1959, 2727.

baloxim₅-Lösungen zu gewinnen. Schließlich bilden sich die Verbindungen auch, wenn man nur die Hälfte des zur Reduktion zum Cobaloxim₅ erforderlichen Wasserstoffs auf Cobaloxime einwirken läßt. Auf weitere Eigenschaften dieser Verbindungen werden wir in einer nachfolgenden Veröffentlichung noch näher eingehen. An dieser Stelle sei lediglich erwähnt, daß die Komplexe auf Grund ihres Diamagnetismus als dimer, mit Co—Co-Bindung, formuliert werden müssen (Gl. 3):



In Übereinstimmung mit der Annahme, daß das Co^{+I}-Ion im Co(D₂H₂)B[⊖]-Anion im spingepaarten Zustand vorliegt, erwiesen sich unter strengstem Sauerstoffausschluß hergestellte Cobaloxim₅-Lösungen als diamagnetisch (nachgewiesen durch NMR-Messungen). Erst nach Einwirkung von Sauerstoffspuren entstehen kurzzeitig paramagnetische Spezies, die auch durch EPR-Messungen nachgewiesen werden konnten. Diese Oxydationsprodukte enthalten Co^{+II} und entsprechen dem Cobaloxim₇ (in Analogie zum Vitamin B_{12r}); auf Verbindungen dieses Typs werden wir ebenfalls noch näher eingehen. In Anbetracht der außerordentlich ähnlichen Reaktionsweise können die wesentlichen Schlußfolgerungen über Cobaloxim₅ unmittelbar auf Vitamin B_{12a} übertragen werden. Es handelt sich hierbei somit um das Anion 1, das mit der freien Säure 2 in einem Hydrolysegleichgewicht steht:



B. POLAROGRAPHISCHE MESSUNGEN

Polarographische Messungen an einigen Cobaloximen wurden bereits von *Maki*⁸⁾ durchgeführt. Man beobachtet in den meisten Fällen drei irreversible Stufen, die der Reduktion vom Co^{+III} zum Co^{+II}, Co^{+I} und vermutlich zum Co⁰ entsprechen. Das

Tab. 1. Halbwellenpotentiale einiger Cobaloxime und Vitamin B₁₂-Derivate (25°)
(bez. auf die Ag/AgCl-Standardelektrode)

| Komplex | I | | II | | III | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----|-------------------------|-----|-------------------------|-----|
| | <i>E</i> _{1/2} | (n) | <i>E</i> _{1/2} | (n) | <i>E</i> _{1/2} | (n) |
| Py ₂ Co(D ₂ H ₂)NO ₃ ^{a)} | −0.18 | (1) | −0.84 | (1) | −1.14 | (1) |
| PyCo(D ₂ H ₂)Cl ^{b)} | −0.10 | (1) | −1.0 | (1) | −1.27 | (1) |
| (CH ₃) ₃ NCo(D ₂ H ₂)Cl ^{b)} | +0.05 | (1) | −0.9 | (1) | −1.30 | (1) |
| (n-C ₄ H ₉) ₃ PCo(D ₂ H ₂)Cl ^{b)} | +0.05 | (1) | −0.75 | (1) | −0.82 | (1) |
| (CN) ₂ Co(D ₂ H ₂) [⊖] | d) | | −1.06 | (2) | d) | |
| Cyanocobalamin ^{c)} | | | −1.07 | (2) | d) | |
| Vitamin B _{12a} ^{c)} | +0.01 | (1) | −0.97 | (1) | d) | |

a) I. c.⁸⁾.

b) Nach Messungen mit Dr. D. C. Olson, Emeryville.

c) B. Jaselskis und H. Diehl, J. Amer. chem. Soc. 76, 4345 (1954).

d) Nicht beobachtet oder nicht mehr mit Sicherheit erkennbar.

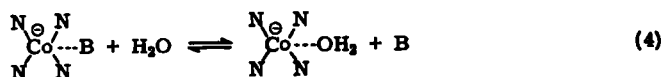
8) N. Maki, Nature [London] 188, 227 (1960).

Dicyanocobaloxim-Ion wird dagegen ebenso wie das Vitamin B₁₂ (Cyanocobalamin) in einem Zwei-Elektronen-Schritt zum Co⁺L-Derivat reduziert, während Vitamin B_{12a} sich ähnlich wie die übrigen Cobaloxime verhält (Tab. 1).

Aus der Abhängigkeit der Potentiale von der Basenkomponente B ist zu schließen, daß diese in den reduzierten Cobaloximen noch am Kobaltatom gebunden bleibt. Die Halbwellenpotentiale von Vitamin B_{12a} und Cyanocobalamin weichen so wenig von denen der Cobaloxime ab, daß an der prinzipiellen Analogie der Systeme kein Zweifel mehr bestehen kann.

C. ELEKTRONENSTRUKTUR UND SPEKTREN VON COBALOXIM₅ UND VON VITAMIN B_{12a}

Aus der Komplexchemie des Nickels, Palladiums und Platins ist bekannt, daß d⁸-Elektronensysteme in starken planaren Ligandenfeldern nur eine geringe Neigung zur Anlagerung von Liganden in den beiden axialen Positionen besitzen. Bestimmte Derivate des Bis(dimethylglyoximato)-nickels bilden zwar diamagnetische 2:1- und 1:1-Addukte mit Stickstoffbasen, Phosphinen oder Isonitrilen⁹⁾, doch sind diese bereits sehr labil. Es muß daher auch in den Cobaloxim₅- und Vitamin B_{12a}-Anionen mit einer möglicherweise erfolgenden Abspaltung der Basenkomponente gerechnet werden. Insbesondere ist zu erwarten, daß vorwiegend σ-bindende Liganden leicht abspalten. Tatsächlich kann man die B-Komponente in Cobaloximen₅ in Lösung durch Einblasen eines Inertgases vertreiben, wenn es sich um eine niedrigsiedende Stickstoffbase handelt. Hierbei wird die 5. Koordinationsstelle durch H₂O oder OH[−] verdrängt, was zur Darstellung von Aquocobaloximen herangezogen werden kann¹⁰⁾. Cobaloxime₅ mit Isonitrilen, Cyanid oder Phosphinen als B-Komponente sind demgegenüber stabiler; diese Basen verdrängen auch die Stickstoffbasen aus den entsprechenden Cobaloximen₅. Es muß daher ein Gleichgewicht (4) angenommen werden, das je nach den Elektronendonator-Acceptor-Eigenschaften der Komponente B mehr oder weniger stark nach rechts verschoben ist:

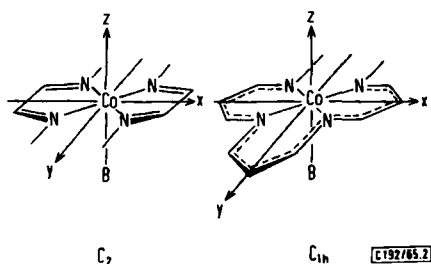


In den Lösungen der Cobaloxime₅ sollten a priori Anionen mit der Koordinationszahl 5 vorliegen, wenn man von der schwachen Solvation der 6. Koordinationsstelle durch das Lösungsmittel absieht. Beim Zusatz überschüssiger Basenkomponente B ändert sich das Spektrum im Bereich der Ligandenfeldübergänge nicht oder höchstens geringfügig, was gegen die Anwesenheit von sechsfach koordinierten Spezies entsprechend nebenstehender Formel spricht. Es ist daher gestattet, die folgende

qualitative Diskussion des Spektrums unter der Annahme der Koordinationszahl 5 der Co⁺-Ionen vorzunehmen. Für die Cobaloxime wurde dabei die Symmetrie C₂ und für Vitamin B₁₂ Symmetrie C_{1h} angenommen; die Koordinaten wurden gelegt, wie in Abbild. 2 angegeben. Ohne Berücksichtigung der Wirkung der Komponente B ähnelt die Aufspaltung der d-Orbitale derjenigen in quadratisch planaren Komplexen, wobei jedoch die Entartung der d_{xz}, d_{yz}-Orbitale nicht mehr not-

⁹⁾ G. N. Schrauzer, Chem. Ber. 95, 1438 (1962).

¹⁰⁾ Noch nicht veröffentlicht.



Abbild. 2. Modelle von Cobaloxim₅ (Symmetrie C₂) und von Vitamin B_{12s} (Symmetrie C_{1h})

wendigerweise besteht; sie wird insbesondere dann aufgehoben werden, wenn die Komplexliganden ein vertikales π -Elektronensystem besitzen, was sowohl in den Cobaloximen als auch im Vitamin B₁₂ der Fall ist. In Tab. 2 sind die Symmetrien der Metall 3d- und der Ligandenorbitale und deren mögliche Wechselwirkungen zusammengestellt. Die stärksten Wechselwirkungen treten zwischen den Orbitalen der Rasse 1a bzw. 2a' (koordinative σ -Bindung) und 1b, 2b (bzw. 1a'', 1a') (Elektronenrückgabe-Bindungen) auf.

Tab. 2. Symmetriekorrelation der Orbitalwechselwirkungen in Cobaloxim₅- und Vitamin B_{12s}-Anionen der Symmetrie C₂ bzw. C_{1h}

| Metallorbitale | Rasse | | Kombinierende Ligandenorbitale ^{a)} | Bindungstyp ^{b)} |
|------------------------------------------|----------------|-----------------|-------------------------------------------------|---------------------------|
| | C ₂ | C _{1h} | | |
| d _{xy} | 3a | 2a'' | d _{xy} | (δ) |
| d _{x²-y²} | 2a | 3a' | d _{x²-y²} | (δ) |
| d _{z²} | 1a | 2a' | d _{z²} , s, p _z | σ |
| d _{yz} | 2b | 1a' | d _{yz} , p _y | π |
| d _{xz} | 1b | 1a'' | d _{xz} , p _x | π |

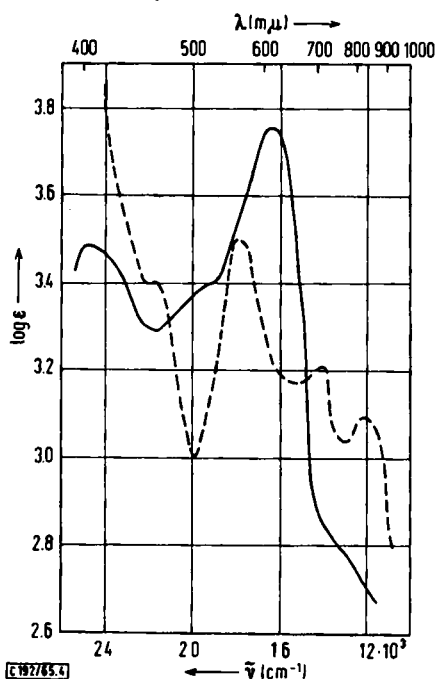
a) Die d-Orbitale beziehen sich hier auf Liganden mit unbesetzten d-Zuständen (z. B. Phosphine).

b) Schwache Wechselwirkungen sind in Klammern gesetzt.

Vorwiegend σ -bindende Liganden lassen die d_{xz}- und d_{yz}-Orbitale in erster Näherung unbeeinflusst, während Liganden mit unbesetzten π - oder d-Zuständen diese stabilisieren. Insgesamt sind vier Singulettübergänge zu erwarten, die auf Grund der Abwesenheit eines Inversionszentrums symmetrie-erlaubt werden und daher mit höherer Intensität auftreten als normale d-d-Übergänge. In den Cobaloxim₅-Verbindungen lassen sich jeweils drei dieser Übergänge auffinden. Der vierte ist offenbar nicht mehr aufgelöst, oder er wird von der nachfolgenden intensiven Bande überdeckt. Ein repräsentatives Spektrum ist in Abbild. 3 wiedergegeben.

In Tab. 3 sind die in Abhängigkeit von der Basenkomponente B beobachteten Frequenzen der Ligandenfeldübergänge angegeben. Die Liganden wurden dabei in Richtung abnehmenden σ - π -Bindungscharakters gruppiert. Man erkennt, daß ν_1 und ν_2 in dieser Reihenfolge einander bis zu einem Kreuzungspunkt näher kommen, der bei einer effektiven Ligandenstärke liegt, die etwa dem des Triphenylantimons entspricht. Bis zu diesem Punkt ist ν_1 jeweils die intensivste Bande; in den Spektren der Cobaloxime₅ mit Stickstoffbasen (und OH⁻) als B-Komponente ist dagegen ν_2 fast immer intensiver als ν_1 . Mit abnehmendem σ - π -Bindungscharakter der Liganden sinkt ν_3 ab

und bleibt bei den vorwiegend σ -bindenden Liganden praktisch unverändert. Den langwelligsten d-d-Übergang in Cobaloximen₃ mit stark σ - und π -bindenden Axialliganden ordnen wir dem $1a-3a$ ($d_{z^2} \rightarrow d_{xy}$)-Übergang zu, da das d_{z^2} -Orbital durch Wech-



Abbild. 3. Absorptionsspektren von Tributylphosphinatocobaloxim₃ (—) und Vitamin B_{12a} (---) im Bereich der Ligandenfeldübergänge (in CH₃OH)

selwirkung mit den Axialliganden antibindend wird. Die übrigen d-d-Übergänge ordnen wir vorläufig noch nicht zu, da die genaue Reihenfolge der d-Orbitale in den Komplexen erst durch Rechnung ermittelt werden muß.

Tab. 3. Abhängigkeit der drei Ligandenfeldbanden von der Basenkomponente in den Spektren von Cobaloximen₃ (in cm⁻¹, relative Intensitäten bezogen auf $\nu_3 = 1.0$ in Klammern; Messungen in Methanol)

| B | ν_1 | ν_2 | ν_3 |
|--------------------------------------------------|--------------|----------------------------|----------------------------|
| C=N-C ₆ H ₁₁ | 16313 (1.70) | 21280 (0.83) | 25190 (1.00) |
| CN [⊖] | 16234 (1.33) | 20408 (0.67) | 25190 (1.00) |
| P(n-C ₄ H ₉) ₃ | 16313 (1.88) | 19685 (0.80) | 24691 (1.00) |
| P(C ₆ H ₅) ₃ | 16892 (1.15) | 19380 (0.87) | 24510 (1.00) |
| As(C ₆ H ₅) ₃ | 17301 (1.41) | 18350 (1.41) | 21978 (1.00) |
| Sb(C ₆ H ₅) ₃ | 18182 (1.40) | 18182 (1.40) | 22220 (1.00) |
| Bi(C ₆ H ₅) ₃ | 18182 (1.40) | 18686 (0.95) ^{a)} | 22220 (1.00) ^{a)} |
| Pyridin | 15600 (1.10) | 18182 (1.14) | 21830 (1.00) |
| NH ₃ | 15625 (1.06) | 17921 (1.38) | 22220 (1.00) |
| N(C ₂ H ₅) ₃ | 15601 (1.40) | 17700 (1.63) | 21740 (1.00) |
| OH ^{⊖b)} | 16050 (1.09) | 18182 (1.00) | 22220 (1.00) |
| S(n-C ₄ H ₉) ₂ | 16393 (1.20) | 18050 (1.31) | 22220 (1.00) |

a) Teilweise überlagerte Bande.

b) Diese Cobaloxim₃-Lösung wurde aus Triäthylamin-cobaloxim₃-Lösungen durch Vertreiben des Amins im Stickstoffstrom bereitet.

Im Spektrum von Vitamin B_{12a} treten vier Banden im langwelligen Spektralbereich auf, die etwa die gleiche maximale Intensität der Ligandenfeldbanden in den Cobaloximen_s besitzen (Abbild. 3) und daher als die vier zu erwartenden d-d-Übergänge aufgefaßt werden müssen¹¹⁾. Ersetzt man das normalerweise als Basenkomponente fungierende Dimethylbenzimidazol durch andere Liganden, so beobachtet man ebenfalls Änderungen, wenngleich diese auch schwächer als bei den Cobaloximen ausgeprägt sind und vielfach nur knapp außerhalb der Meßgenauigkeit liegen. Ferner gelingt es auch nicht mehr, den bei den Cobaloximen_s aufgefundenen Kreuzungspunkt der beiden d-Orbitale zu verifizieren. Dies deutet auf eine im allgemeinen schwächere Wechselwirkung der Basen mit dem Kobalt-Ion hin, die wahrscheinlich durch die besonderen Strukturverhältnisse des Corrin-Ligandensystems verursacht wird.

Tab. 4. Abhängigkeit der vier Ligandenfeldbanden von der Basenkomponente im Vitamin B_{12a} (in cm⁻¹, relative Intensität bez. auf ν₃ = 1.00 in Klammern; Messungen in Methanol)

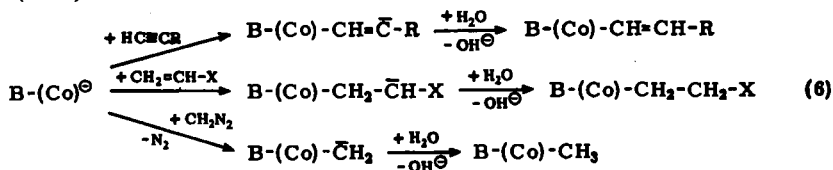
| B | ν ₁ | ν ₂ | ν ₃ | ν ₄ |
|--------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| CN [⊖] | 12270 (0.38) | 14500 (0.53) | 17955 (1.00) | 21692 (0.89) |
| P(n-C ₄ H ₉) ₃ | 12346 (0.44) | 14380 (0.60) | 17857 (1.00) | 21692 (0.85) |
| P(C ₆ H ₅) ₃ | 12500 (0.44) | 14380 (0.61) | 17857 (1.00) | 21692 (0.94) |
| Benzimidazol, Dimethylbenzimidazol | 12195 (0.38) | 14347 (0.50) | 17857 (1.00) | 21739 (0.81) |
| NH ₃ | 12346 (0.38) | 14347 (0.50) | 17857 (1.00) | 21739 (0.78) |
| OH [⊖] | 12422 (0.44) | 14450 (0.59) | 17857 (1.00) | 21739 (0.81) |

D. MECHANISMUS DER REAKTIONEN VON COBALOXIM_s UND VITAMIN B_{12a}

Die Anlagerung der Basenkomponente B an das Co^{+I}-Ion in den Cobaloxim_s- und VitaminB_{12a}-Verbindungen liefert ein antibindendes, vorwiegend am Kobaltatom lokalisiertes Orbital vom d_{z²}-Typ und ein bindendes, hauptsächlich zwischen dem Liganden und dem Kobaltatom liegendes Orbital. Die hohe nucleophile Reaktivität des Kobaltatoms folgt nun aus der Tatsache, daß das antibindende d_{z²}-artige MO in den Cobaloxim_s- und Vitamin B_{12a}-Verbindungen besetzt ist. Die Ausbildung neuer Co—C-Bindungen führt zu einer Stabilisierung dieses Orbitals, was die bemerkenswert hohe Stabilität der Organokobaltkomplexe erklärt. Die Reaktionen mit Alkylhalogeniden lassen sich dementsprechend als nucleophile Substitutionen formulieren (Gl. 5):



Für die Reaktionen mit ungesättigten Verbindungen (z. B. Alkinen und Vinylverbindungen) und mit Diazomethan sind dagegen Carbanion-Mechanismen vorzuschlagen (Gl. 6):



Die Ergebnisse weiterer Untersuchungen werden in Kürze mitgeteilt werden.

¹¹⁾ Das Absorptionsspektrum von Vitamin B_{12a} wurde bereits von G. H. Beaven und E. A. Johnson (Nature [London] 176, 1264 (1955)) sowie von J. A. Hill, J. M. Pratt und R. J. P. Williams (J. theoret. Biol. 3, 423 (1962)) veröffentlicht, ohne daß bisher Banden zugeordnet wurden.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

A. *Ausgangssubstanzen*: Die im Text erwähnten *Cobaloxime* wurden wie beschrieben⁶⁾ dargestellt und waren analysenrein. Das verwendete Vitamin B₁₂ (Cyanocobalamin) wurde von der Firma *Merck and Co*, Rahway, N. J. USA, bezogen.

Für die spektroskopischen Messungen war es erforderlich, sowohl das an das Vitamin gebundene Dimethylbenzimidazol, als auch das Cyanidion zu entfernen, was wie folgt erzielt wurde.

Eine Suspension von 100 mg *Cyanocobalamin* (Vitamin B₁₂) in 2 ccm Methanol wurde mit 5 mg *NaBH₄* in *Vitamin B_{12s}* übergeführt und dann durch Zusatz von 0.2 ccm *Dimethylsulfat* methyliert (dabei entstehen Methylcobalamin und aus Dimethylbenzimidazol das quartäre Salz, während das Cyanidion in Acetonitril übergeführt wird). Nach 5 Min. wurde 1 ccm konz. Ammoniak zugesetzt und die Lösung zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit 100 mg PtO₂ als Katalysator mit *Wasserstoff* reduziert (in Methanol). Dabei bildete sich Vitamin B_{12r}, identifiziert durch seine braune Farbe und Sauerstoffempfindlichkeit. Das Oxydationsprodukt, wahrscheinlich NH₃—(Co)—OH (mit Co^{+III}), wurde dann jeweils zur Herstellung der Vitamin B_{12s}-Verbindungen herangezogen. Die braunen Lösungen dieser Verbindung schlugen auf Zusatz von Spuren an Cyanidion zunächst nach Rot um (Bildung von Cyanocobalamin), um mit überschüss. Cyanid Dicyanocobalamin, NC—(Co)—CN⁰, zu ergeben, das an seiner charakteristischen rotvioletten Lösungsfarbe erkannt wurde.

B. *Reduktion von Chlorotributylphosphinatocobaloxim*: In einem typischen Versuch wurden in eine mit Gasbürettenansatz und pH-(Glas-)Elektrode ausgestattete Zweihals-Standflasche (300 ccm Fassungsvermögen), die 150 ccm Wasser und 100 ccm Isopropylalkohol enthielt, 1.581 g *Cl—Co(D₂H₂)P(n-C₄H₉)₃* (3.0 mMol), 6.0 mMol KOH und 15 mg PtO₂ eingebracht. Die Lösung wurde in einer Wasserstoffatmosphäre (760 Torr) magnetisch gerührt. Nach 4 Stdn. war nach einer Aufnahme von insgesamt 3.03 mMol H₂ die Hauptmenge des Cobaloxims reduziert und die weitere H₂-Absorption nurmehr geringfügig. Der pH-Wert änderte sich während der Reduktion von 12.30 nach 11.31; ließ man Sauerstoff einwirken, so nahm die Lösung pro Mol Cobaloxim 0.5 Mol O₂ auf, und der pH-Wert ging wieder bis fast auf den Ausgangswert, auf 12.27, zurück; Oxydation und nachfolgende Reduktion mit H₂ konnten mehrere Male mit praktisch den gleichen Resultaten wiederholt werden. Aus dem pH-Wert der 0.012*m* Cobaloxim_s-Lösung errechnet sich der p*K_s*-Wert der Säure H—Co—(D₂H₂)P(n-C₄H₉)₃ zu 10.54 (in H₂O/Isopropylalkohol 3 : 2, bei 25°, im Gleichgewicht mit 1 at Wasserstoff). Den Zusammenhang zwischen pH-Änderung und der Wasserstoffaufnahme gibt Abbild. 1. Führt man die Reduktion in Gegenwart von weniger als 2 Mol KOH pro Mol Cobaloxim durch, so findet auch eine Reduktion des komplexgebundenen Diacetyldioxims statt; die Wasserstoffaufnahme läuft unter diesen Bedingungen weit über den zur Bildung von Cobaloxim_s erforderlichen Betrag hinaus. Als hauptsächliches Reduktionsprodukt des Dimethylglyoxims isolierten wir aus der Reaktionslösung *Tetramethylpyrazin*, das durch Sublimation gereinigt wurde. Schmp. 84.5—85.5° (Lit.¹²⁾: 86°).

C₈H₁₂N₂ (136.1) Ber. C 70.54 H 8.89 N 20.59 Gef. C 70.62 H 8.90 N 20.60

C. *Isolierung der dimeren Cobaloxime*: Diese Verbindungen werden in einer nachfolgenden Veröffentlichung noch näher beschrieben werden. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden sie beim vorsichtigen Ansäuern der entsprechenden Cobaloxim_s-Lösungen, oder beim Abkühlen von konzentrierten Cobaloxim_s-Lösungen, erhalten. Die kristallinen Substanzen wur-

¹²⁾ L. Wolff, Ber. dtsch. chem. Ges. 20, 425 (1887).

den unter Sauerstoffausschluß abfiltriert, mit Wasser und Methanol gewaschen und bei 25°/0.1 Torr 18 Stdn. getrocknet.

1. $[Co(D_2H_2)P(C_6H_5)_3]_2$

C₂₆H₂₉N₄O₄PCo (554.4) Ber. C 56.62 H 5.32 N 10.16 Co 10.68

Gef. C 56.60 H 5.39 N 9.92 Co 9.90

Die Verbindung zeigt keinen scharfen Zers.- oder Schmelzpunkt.

2. $[Co(D_2H_2)P(n-C_4H_9)_3 \cdot CH_3OH]_2$

C₂₀H₄₁N₄O₄PCo · 2CH₃OH (555.6) Ber. C 47.55 H 8.88 N 10.08 O 17.26 P 5.56 Co 10.61

Gef. C 48.10 H 8.64 N 9.65 O 17.29 P 5.63 Co 10.80

D. *Messungen*: Die im Text angegebenen spektralen Daten wurden mit einem Cary 14 Spektrophotometer erhalten. Die polarographischen Messungen wurden von Herrn Dr. D. C. Olson mit einem ORNL Controlled Potential Instrument durchgeführt. Als Brückenflüssigkeit diente eine 0.1 *m* Lösung von LiCl in Wasser und als Diaphragma poröses Vycor Glas. Die Messungen wurden in einem Wasser/Äthanol (1:1)-Gemisch bei 25° mit LiClO₄ als Leitelektrolyten vorgenommen.

[192/65]