

- [5] M. JACOBSON, J. Amer. chem. Soc. **77**, 2461 (1955).
 [6] H. STONE & H. SHECHTER, J. org. Chemistry **15**, 491 (1950).
 [7] E. J. COREY, W. L. MOCK & D. J. PASTO, Tetrahedron Letters **1961**, 347; S. HÜNIG, H. R. MÜLLER & W. THIER, *ibid.* **1961**, 353; E. J. COREY & W. L. MOCK, J. Amer. chem. Soc. **84**, 685 (1962).
 [8] P. BOSSHARD & C. H. EUGSTER, Adv. in Heterocyclic Chemistry, Ed. A. R. KATRITZKY, Academic Press, Vol. VII, in Press.
 [9] H. DE DIESBACH & E. VON DER WEID, Helv. **10**, 886 (1927); O. BRUNNER, H. HOFER & R. STEIN, Mh. Chem. **63**, 79 (1933).
 [10] M. FREUND, K. FLEISCHER & M. PRAETORIUS, Liebigs Ann. Chem. **411**, 14 (1914); O. DIELS & K. ALDER, Ber. deutsch. chem. Ges. **62**, 554 (1929); K. ALDER & W. VOGT, Liebigs Ann. Chem. **571**, 137 (1951); M. S. NEWMAN & B. T. LORD, J. Amer. chem. Soc. **66**, 733 (1944).
 [11] K. ALDER, R. MUDERS, W. KRANE & P. WIRTZ, Liebigs Ann. Chem. **627**, 59 (1959); P. Y. BLANC, Helv. **44**, 1 (1961); O. BRUNNER, H. HOFER & R. STEIN, Mh. Chem. **63**, 79 (1933); S. COFFEY, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **42**, 1026 (1923).
 [12] I. HEILBRON, E. R. H. JONES, M. JULIA & B. C. L. WEEDON, J. chem. Soc. **1949**, 1823.
 [13] J. ATTENBURROW, A. F. B. CAMERON, J. H. CHAPMAN, R. M. EVANS, B. A. HEMS, A. B. A. JANSEN & T. WALKER, J. chem. Soc. **1952**, 1094.
 [14] M. VALENTA & M. JANDA, Coll. czechoslov. chem. Commun. **29**, 1577 (1964).
 [15] G. EGLINTON & M. C. WHITING, J. chem. Soc. **1950**, 3650.

100. Metallionen und H₂O₂. VI ¹⁾

Über Struktur und Aktivität der den H₂O₂-Zerfall katalysierenden Ni²⁺-Komplexe

von R. Zell und H. Sigel

(23. XII. 65)

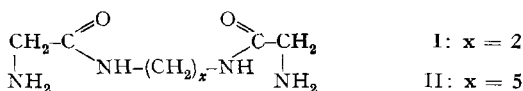
Das cyclische Decapeptid Polymyxin B [2] zeigt in Form seines Cu²⁺-Komplexes mit H₂O₂ als Substrat katalytische Eigenschaften und wird andererseits auch in einer wohl peroxydatischen Reaktion selbst angegriffen [3]; letztere Reaktionsform ist aber auch beim Ni²⁺-Polymyxin-Komplex zu beobachten [4]. In früheren Untersuchungen konnten wir zeigen, dass die katalytische Aktivität von Cu²⁺-Komplexen beim H₂O₂-Zerfall wesentlich von der Zahl der «freien» Koordinationsstellen am Zentral-Ion sowie von der Art der Ligandatome abhängt [5] [1]. Es lag daher nahe zu untersuchen – ähnlich wie wir dies bei den Cu²⁺-Komplexen durchgeführt haben –, unter welchen Bedingungen Ni²⁺-Komplexe den H₂O₂-Zerfall katalysieren.

Als Mass für die katalytische Aktivität der Ni²⁺-Komplexe wurde wiederum die Anfangsgeschwindigkeitskonstante *k* des H₂O₂-Zerfalls pseudo-erster Ordnung in H₂O₂ in Abhängigkeit vom pH in Lösungen dieser Komplexe gemessen [6] [5]²⁾. Es wurden die Ni²⁺-Chelate folgender Substanzen untersucht: Äthylendiamin (= en), 2,2'-Diaminodiäthylamin (= Diäthylentriamin = dien), N,N'-Di-(2-aminoäthyl)-äthylendiamin (= Triäthylentetramin = trien), 2,2'-Bipyridin (= dipy), Pyrophosphat und Äthylendiamin-N,N,N',N'-tetraessigsäure (= EDTA), sowie diejenigen fol-

¹⁾ V. Mitteilung: [1].

²⁾ Die Versuche wurden wie in [5] bzw. [6] beschrieben durchgeführt. Reagenzien vgl. [5] [1].

gender Peptide bzw. peptidartiger Verbindungen: Glycylglycin, N,N'-Diglycyl-äthylendiamin (I), N,N'-Diglycyl-1,5-diaminopentan (II) und Polymyxin B.



Ergebnisse und Diskussion. – 1. *Zur Aktivität der Ni²⁺-Komplexe.* Geht man von der Theorie aus, dass für eine katalytische Wirkung von Metallkomplexen auf den H₂O₂-Zerfall freie Koordinationsstellen in dem aus dem untersuchten Liganden und dem Metall-Ion gebildeten Komplex notwendig sind [5], so ist zu erwarten, dass sich die Nickelkomplexe von den Kupferkomplexen auf Grund der «bevorzugten» Koordinationszahl der beiden Metall-Ionen unterscheiden. Ni²⁺ kann die Koordinationszahl sechs betätigen, so dass im Gegensatz zum Cu²⁺ mit der Koordinationszahl vier hier keine grundlegenden Unterschiede zwischen zwei-, drei- und vierzähligen Liganden in bezug auf die Katalyse des H₂O₂-Zerfalls zu erwarten sind. Die Wahrscheinlichkeit freier Koordinationsstellen am Ni²⁺, und damit die Möglichkeit zur Ausbildung ternärer Komplexe, ist grösser als beim Cu²⁺; sie bleibt jedoch Voraussetzung für die katalytische Aktivität. Während beim Cu²⁺ bereits ein vierzähliger Ligand zu einem inaktiven Komplex führt, ergab die Untersuchung des Ni²⁺-Komplexes des sechszähligen Liganden EDTA, dass offenbar in diesem Falle die Ausbildung eines ternären Komplexes mit HOO⁻ nicht mehr erfolgt. Er ist, wie zu erwarten, praktisch inaktiv (Fig. 1)³⁾.

Die ternären Komplexe katalytisch aktiver Ni²⁺-Chelate lassen sich – ähnlich wie bei Cu²⁺ – tatsächlich spektrophotometrisch nachweisen, wobei allerdings die auftretende Absorptionsschulter – ebenfalls bei ca. 360 nm (vgl. [5] [6]) – viel weniger ausgeprägt ist.

Dass Ni²⁺ mehr freie Koordinationsstellen als Cu²⁺ aufweist, zeigt sich auch im Verlauf der «Aktivitätskurven» [1] der Ni²⁺-Komplexe von dien, en und trien (Fig. 1),

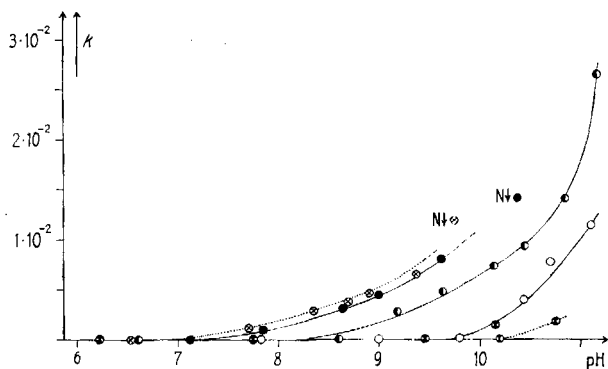


Fig. 1. Katalytische Aktivität, bestimmt als Anfangsgeschwindigkeitskonstante *k* des H₂O₂-Zerfalls, gemessen als Reaktion pseudo-erster Ordnung in bezug auf H₂O₂ (8 · 10⁻³ M) in Abhängigkeit vom pH für die Ni²⁺-Chelate (4 · 10⁻⁴ M) von: Diäthylentriamin (●), Äthylendiamin (●), Triäthylentetramin (○) (durchgezogene Linien), 2,2'-Bipyridin (⊗) und Äthylendiamin-N,N,N',N'-tetraessigsäure (●) (punktirierte Linien)

³⁾ Die geringe katalytische Aktivität bei pH > 10,5 rührt möglicherweise von einer Verdrängung eines Teils der Carboxylgruppe durch HOO⁻ her (vgl. z. B. auch [7] [5]).

deren katalytische Aktivität in der angegebenen Reihe abnimmt. Im Gegensatz hierzu war der keine freien Koordinationsstellen aufweisende Cu^{2+} -Komplex des vierzähligen trien praktisch inaktiv und derjenige mit en aktiver als der mit dien [5].

Die Aktivität der Ni^{2+} -Chelate von 2,2'-Bipyridin, Äthylendiamin und Pyrophosphat nimmt in der angegebenen Reihenfolge ab (vgl. Fig. 1)⁴), analog wie es bei den Cu^{2+} -Komplexen [6] beobachtet wurde; die N-Chelate sind also wiederum katalytisch aktiver als das O-Chelat⁵).

Die katalytische Aktivität der beschriebenen Ni^{2+} -Komplexe ist um einen Faktor 10 bis ≥ 100 geringer als die der entsprechenden Cu^{2+} -Chelate, was wohl damit zusammenhängt, dass Ni^{2+} weniger leicht seine verschiedenen Wertigkeitsstufen wechselt, bzw. für einen «Durchfluss» von Elektronen durch das Metall-Ion weniger geeignet ist [5]. Möglich ist aber auch, dass entweder der ternäre Komplex oder aber der «aktive» Komplex [5], der mit zwei « H_2O_2 »-Anteilen gebildet würde, im Falle des Ni^{2+} weniger stabil ist als bei Cu^{2+} .

Auffallend ist die relativ grosse katalytische Aktivität der Ni^{2+} -Peptid-Komplexe (Fig. 2); so ist z. B. der Ni^{2+} -Polymyxin-B-Komplex⁶) bei pH ca. 10 immer noch ungefähr halb so aktiv wie der entsprechende Cu^{2+} -Komplex [1], aber die Aktivitätsdifferenz ist geringer als bei den vorher erwähnten Liganden. Es bedeutet dies offenbar, dass die deprotonierte Amidgruppe als Ligand besonders das Ni^{2+} für die Katalyse zu «aktivieren» vermag.

Die Annahme einer Verdrängung eines oder mehrerer Protonen aus Amidgruppen des Polymyxins B durch Ni^{2+} erscheint plausibel, da bekannt ist, dass Ni^{2+} ähnlich wie Cu^{2+} eine Amidgruppe unter Komplexbildung zu deprotonieren vermag [10] [11]. So verliert z. B. der Ni^{2+} -Glycylglycin-Komplex bei pH 9,35 sein Amidproton [10]; hiermit übereinstimmend beginnt, wie wir fanden, das Ni^{2+} -Glycylglycin-System in diesem pH-Bereich den H_2O_2 -Zerfall zu katalysieren (Fig. 2).

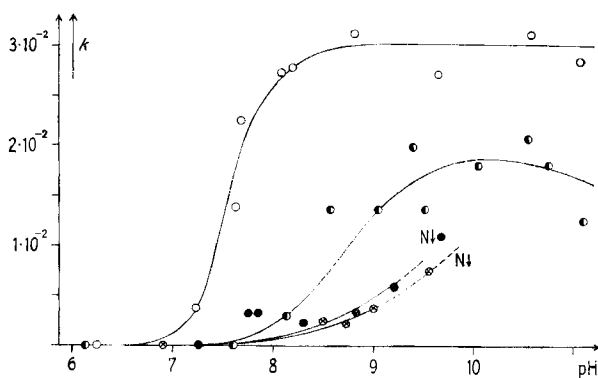


Fig. 2. Katalytische Aktivität in Abhängigkeit vom pH (vgl. Legende zu Fig. 1) für die Ni^{2+} -Chelate von: N,N'-Diglycyl-äthylendiamin (○), Polymyxin B (●), N,N'-Diglycyl-1,5-diaminopentan (●) und Glycylglycin (⊗)

⁴) Die sehr geringe Aktivität des Ni^{2+} -Pyrophosphat-Komplexes wurde in Fig. 1 nicht dargestellt.

⁵) Über Beziehungen zu anderen Phänomenen, wie der Autoxydation von Fe^{2+} -Chelaten und der heterogenen Katalyse des H_2O_2 -Zerfalls in Gegenwart von Halbleitern, vgl. [8a] bzw. [8b].

⁶) Zum Ni^{2+} -Polymyxin-Komplex vgl. auch [9] [2].

Bei der Titration eines Ni^{2+} -N,N'-Diglycyl-äthylendiamin-dihydrochlorid-1:1-Ansatzes werden, wie von KADEN [11] festgestellt wurde, insgesamt vier Protonen frei, wovon zwei aus den beiden Amidgruppen stammen müssen; Ni^{2+} wird durch den Liganden also vierfach besetzt. Da dieser Ni^{2+} -Komplex katalytisch aktiv ist, d. h. für die Ausbildung des ternären Komplexes weitere Koordinationsstellen erforderlich sind, deutet dies auf oktaedrische Anordnung des «aktiven» Komplexes⁷⁾ hin, d. h. Ni^{2+} würde in diesem Fall die Koordinationszahl sechs aufweisen. Die Freisetzung der vier Protonen bei der Titration ist bei pH 8,6 beendet [11]; in Übereinstimmung hiermit erreicht die katalytische Aktivität bei diesem pH ihre Höchstwerte (Fig. 2).

2. *Zur Struktur und Stabilität des ternären Peroxokomplexes.* Schon bei den Cu^{2+} -Komplexen hatten wir vermutet [5] [6], dass das Peroxoaddukt aus Metall-Ion, jeweiligem Ligand und HOO^- -Anion zusammengesetzt ist. Dort liessen sich jedoch Versuche zur Bestimmung der Stabilität infolge des raschen H_2O_2 -Zerfalls nicht durchführen. Im Falle der Ni^{2+} -Komplexe sind die Voraussetzungen hierfür günstiger. Wir versuchten deshalb, die scheinbare Stabilitätskonstante des Peroxoadduktes vom Ni^{2+} -2,2'-Bipyridin-Komplex bei verschiedenen pH zu ermitteln in der Hoffnung, eine Aussage darüber machen zu können, ob der ternäre Komplex mit H_2O_2 , HOO^- oder vielleicht sogar mit O_3^{2-} gebildet wird.

Gibt man zum Ni^{2+} -2,2'-Bipyridin-Komplex steigende Mengen H_2O_2 , so zeigt sich bei 360 nm eine Absorptionsschulter. Da sie nur schwach ausgebildet ist, nahmen wir «Differenz-Spektren» [13] auf⁸⁾ (vgl. Fig. 3a), d. h. als Vergleich befand sich in der einen Küvette der Komplex ohne H_2O_2 und in der Messküvette derjenige mit H_2O_2 . Zur Auswertung mit Hilfe der Differenz-Extinktionen bei 360 nm wurde $1/\Delta E_{360}$ gegen $1/[\text{H}_2\text{O}_2]$ aufgetragen (Fig. 3b) (vgl. z. B. [13]). Die Punkte liegen auf einer Geraden, was das Vorliegen eines 1:1-Adduktes bestätigt. Die Ergebnisse bei verschiedenen pH sind in der Tabelle wiedergegeben.

Entstände das Peroxoaddukt durch Anlagerung von H_2O_2 , so müsste die Stabilitätskonstante vom pH unabhängig sein. Wie aus den einzelnen Werten für $\log K'$ in

Versuche zur Bestimmung der Stabilitätskonstanten des ternären Komplexes zwischen HOO^- und dem Ni^{2+} -2,2'-Bipyridin-Chelat

pH	$\log K'$	Korrektur- Faktor für HOO^- in log. Einheiten	$\log K_{\text{Ni-dipy/OOH}}^{\text{Ni-dipy}}$
$8,97 \pm 0,04$	1,64	2,84	4,48
$8,96 \pm 0,03$	1,47	2,85	4,32
$8,05 \pm 0,10$	1,00	3,76	4,76

$$\log K_{\text{Ni-dipy/OOH}}^{\text{Ni-dipy}} \cong 4,5$$

⁷⁾ Andererseits deutet die intensive Gelbfärbung [11] – diese tritt auch beim Ni^{2+} -Polymyxin-Komplex auf [9] – auf tetragonal-planare Struktur hin [12] [10]. Möglicherweise handelt es sich beim «aktiven» Komplex um einen verzerrten Oktaeder.

⁸⁾ Gemessen mit einem BECKMAN-Spektrophotometer DB (Spaltöffnung: 2) mit automatisch registrierendem Schreiber (PHOTOVOLT CORPORATION, Modell 43).

der Tabelle – trotz ihrer grossen Streuung⁹⁾ – hervorgeht, ist dies nicht der Fall. Addiert man – unter der Annahme, dass das Addukt mit HOO^- gebildet wird – zu diesen Werten $\log(1 + [\text{H}^+]/K_a)$ ¹⁰⁾ als Korrektur für die Verminderung der freien HOO^- -Konzentration durch die beiden verschiedenen pH-Werten auftretende partielle Protonierung, so erhält man die in der Tabelle angegebenen Werte $\log K_{\text{Ni-dipy/OOH}}^{\text{Ni-dipy}}$. Diese Werte sind zwar nicht sehr konstant⁹⁾, doch lassen sie mit grosser Wahrscheinlichkeit den Schluss zu, dass die angebrachte Korrektur richtig ist, d. h. dass der ternäre Komplex sich zusammensetzt aus Ni^{2+} , 2,2'-Bipyridin und HOO^- . Für die Stabilitätskonstante des HOO^- -Adduktes gilt dann $\log K_{\text{Ni-dipy/OOH}}^{\text{Ni-dipy}} \cong 4,5$.

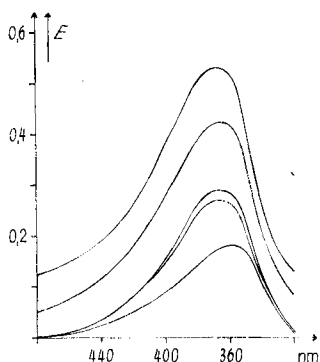


Fig. 3a. UV-Differenzabsorption [13] einer $8 \cdot 10^{-3}\text{M}$ -Lösung des Ni^{2+} -2,2'-Bipyridin-1:1-Komplexes bei $\text{pH} = 8,97 \pm 0,04$ in H_2O_2 $8,6 \cdot 10^{-2}\text{M}$; $4,3 \cdot 10^{-2}\text{M}$; $2,15 \cdot 10^{-2}\text{M}$; $1,48 \cdot 10^{-2}\text{M}$ und $8,5 \cdot 10^{-3}\text{M}$ (von oben nach unten) (gemessen in 4-cm-Quarzküvetten)

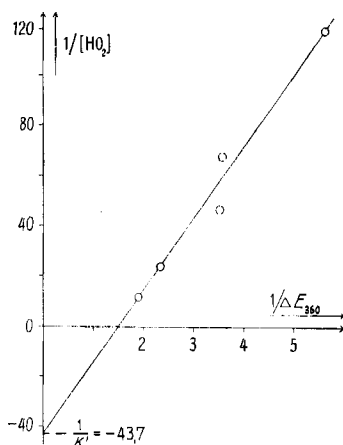


Fig. 3b. Graphische Ermittlung der scheinbaren Komplexstabilitätskonstanten des ternären Peroxoadduktes zwischen Ni^{2+} -2,2'-Bipyridin-Chelat und HOO^- bei $\text{pH} = 8,97 \pm 0,04$ mit Hilfe der Messungen von Fig. 3a (ausgewertet bei 360 nm)

Für die entsprechende Konstante des Ni^{2+} -dien-Komplexes wurde ein Wert von ähnlicher Grösse ($\log K_{\text{Ni-dien/OOH}}^{\text{Ni-dien}} \cong 5$) gefunden. Allgemein darf damit wohl angenommen werden, dass Ni^{2+} -Chelate der verschiedenen Liganden den ternären Komplex mit HOO^- ausbilden und dasselbe – in Analogie hierzu – auch für die entsprechenden Cu^{2+} -Chelate [5] [1]¹¹⁾ gilt.

Herrn Prof. Dr. H. ERLNMEYER danken wir für Anregungen und für die Möglichkeit zur Diskussion der Probleme. Den Herren Dr. K. VOGLER (HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel) und Dr. A. ZUBERBÜHLER gilt unser Dank für die Überlassung von Substanzen. Herrn A. TALOS sind wir für die sorgfältige Hilfe bei der experimentellen Durchführung dieser Arbeit und den

⁹⁾ Die grosse Streuung rührt von der Schwierigkeit her, in dem ungepufferten System einerseits ein genaues pH einzustellen und andererseits möglichst rasch zu messen, damit die H_2O_2 -Zersetzung noch annähernd vernachlässigbar ist.

¹⁰⁾ $\text{p}K_a = 11,81$ [14].

¹¹⁾ Vgl. hierzu auch die Untersuchungen von INGRAHAM [15] über die Cu^{2+} -katalysierte Oxydation von Brenzkatechin mittels H_2O_2 , bei der als reaktives Zwischenprodukt $[\text{CuOOH}]^+$ auftritt.

Herren Dres. B. PRIJS und Th. KADEN für die Durchsicht des Manuskriptes dankbar. Dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG sei für Unterstützung unserer Arbeiten gedankt.

SUMMARY

The catalytic properties in H_2O_2 decomposition of Ni^{2+} -chelates of the following ligands have been investigated: ethylenediamine, diethylenetriamine, triethylenetetramine, 2,2'-bipyridine, pyrophosphate and ethylenediamine-N,N,N',N'-tetraacetic acid, and of the following peptides and peptide-like ligands: glycylglycine, N,N'-diglycyl-ethylenediamine, N,N'-diglycyl-1,5-diaminopentane and polymyxin B.

Only if not all the coordination positions of Ni^{2+} are occupied, *i.e.* only if a ternary peroxo complex can be formed, Ni^{2+} - (or Cu^{2+} -) chelates show catalytic activity. Evidence is given that the ternary complex is formed with HOO^- . The stability constant of such a complex between HOO^- and the Ni^{2+} -2,2'-bipyridine chelate is estimated ($\log K_{Ni-dipy/OOH}^{Ni-dipy} \cong 4.5$)

Institut für anorganische Chemie,
Universität Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. ERLLENMEYER, U. MÜLLER & H. SIGEL, *Helv.* **49**, 681 (1966).
- [2] K. VOGLER, R. O. STUDER, P. LANZ, W. LERGIER & E. BÖHNI, *Helv.* **48**, 1161 (1965).
- [3] H. ERLLENMEYER, H. SIGEL, H. CH. CURTIUS & P. ANDERS, *Helv.* **49**, 19 (1966).
- [4] H. ERLLENMEYER, H. BRINTZINGER, H. SIGEL & H. CH. CURTIUS, *Experientia* **21**, 371 (1965).
- [5] H. SIGEL & U. MÜLLER, *Helv.* **49**, 671 (1966).
- [6] H. BRINTZINGER & H. ERLLENMEYER, *Helv.* **48**, 826 (1965).
- [7] M. K. KIM & A. E. MARTELL, *Biochemistry* **3**, 1169 (1964).
- [8] a) TH. KADEN & S. FALLAB, *Helv.* **44**, 714 (1961); b) G.-M. SCHWAB & G. GREGER, *Z. physikal. Chem.* **13**, 248 (1957).
- [9] H. BRINTZINGER, *Helv.* **44**, 744 (1961).
- [10] R. B. MARTIN, M. CHAMBERLIN & J. T. EDSALL, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 495 (1960).
- [11] TH. KADEN, private Mitteilung.
- [12] C. J. BALLHAUSEN & A. D. LIEHR, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 538 (1959).
- [13] H. SIGEL & H. BRINTZINGER, *Helv.* **47**, 1701 (1964).
- [14] V. A. KARGIN, *Z. anorg. allg. Chem.* **183**, 77 (1929).
- [15] L. L. INGRAHAM, *Arch. Biochem. Biophysics* **87**, 309 (1959).

101. Über Pterinchemie

14. Mitteilung [1]

**Neues Verfahren zur Darstellung und Stabilisierung
von Tetrahydrofolsäure und Tetrahydropterin**

von **A. Bobst** und **M. Viscontini**

(28. XII. 65)

In unserer 9. und in unserer 13. vorläufigen Mitteilung [2] [1] berichteten wir über Tetrahydropterin und deren Reoxydationsmechanismus zur Dihydrostufe. Diese Arbeiten wären nicht möglich gewesen, wenn wir damals nicht ein neues Verfahren zur Hydrierung des Pterins (I), dessen Derivate und der Folsäure (II) gefunden hätten. Dienlich war auch die Ausarbeitung einer Methode zur Stabilisierung der