

- [12] A. Lüttringhaus, F. Cramer, H. Prinzbach, F. M. Henglein, *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1958**, 613, 185.
- [13] C. M. Spencer, J. F. Stoddart, R. Zarzycki, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1987**, 1323, zit. Lit.
- [14] Erste  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopische Untersuchungen in  $\text{D}_2\text{O}$  belegten, daß Verbindungen mit zwei 2-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethoxy]-Gruppen und dem Substitutionsmuster  $\alpha,\alpha'$  bei *p*-Xylol, 1,4 bei Benzol sowie 1,5 und 2,6 an Naphthalin weder mit  $\beta$ -CD noch mit DM- $\beta$ -CD Komplexe bilden. Obwohl 4,4'-Bis[2-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethoxy]ethoxy]biphenyl mit  $\beta$ -CD und DM- $\beta$ -CD einen Komplex bildet, entsteht aus dem entsprechenden Diamin und DM- $\beta$ -CD unter den identischen Bedingungen wie in Schema 2 für das auf einer Bitolyleinheit basierende Diamin **2** dargestellt kein Catenan.
- [15] J. F. King, R. Rathore, J. Y. L. Lam, Z. R. Guo, D. F. Klassen, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3028.
- [16] Die Bitolyl- und Bislactamgruppen verleihen den Makrocyclen **3** und **4** eine gewisse Starrheit, die, wie wir glauben, für die Selbstorganisation zu **5**, **6** und **7a/b**, die catenanartig verknüpfte DM- $\beta$ -CDs enthalten, letztlich entscheidend ist.
- [17] Stellt man die 1:1-Komplexe  $\beta$ -CD · **1** und DM- $\beta$ -CD · **1** in  $\text{D}_2\text{O}$  in einer Konzentration von  $1.3 \times 10^{-2} \text{ M}$  her, so betragen die  $\Delta\delta$ -Werte für H3 (sowohl bei  $\beta$ -CD als auch bei DM- $\beta$ -CD) bzw. für H2/H2' (bei **1**)  $-0.17$  bzw.  $-0.20$ ; d.h. in diesem Fall sind die Änderungen der chemischen Verschiebungen bei beiden Komplexen zufällig gleich.
- [18] Dieser Versuch wurde in  $0.1 \text{ N NaOD/D}_2\text{O}$  durchgeführt, um einen konstanten pD-Wert von 13 zu gewährleisten, bei dem **2** vollständig als Diamin und DM- $\beta$ -CD vollständig als Heptol vorliegt. Der Job-Plot konnte unter diesen Bedingungen für  $\beta$ -CD und **2** nicht erhalten werden, da  $\beta$ -CD in  $0.1 \text{ N NaOD/D}_2\text{O}$  partiell deprotoniert wird.
- [19] K. A. Connors, *Binding Constants. The Measurement of Molecular Complex Stability*, Wiley, New York, **1987**.
- [20] Man kann zeigen (D. R. Alston, T. H. Lilley, J. F. Stoddart, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1600), daß bei einer 1:1-Komplexbildung die beobachtete Änderung  $\Delta$  der chemischen Verschiebung einer geeigneten  $^1\text{H}$ -NMR-Sonde beim Übergang von den freien zu den komplexierten Verbindungen entsprechend der Gleichung  $\Delta = \Delta_0 - (\Delta/c)^{1/2}(\Delta_0/K_s)^{1/2}$  von der Konzentration  $c$  abhängt;  $\Delta_0$  ist dabei der Unterschied der chemischen Verschiebungen der  $^1\text{H}$ -NMR-Sonde bei dem völlig ausgebildeten 1:1-Komplex und bei den freien Verbindungen. Messungen der Änderungen der chemischen Verschiebung von H3 bei DM- $\beta$ -CD bei verschiedenen Konzentrationen und eine anschließende Auftragung von gegen  $(\Delta/c)^{1/2}$  ergaben Geraden; dies bestätigt die Bildung eines 1:1-Komplexes. Die  $K_s$ -Werte wurden direkt aus der Steigung und den Ordinatenabschnitten dieser Geraden berechnet. Man beachte, daß der  $K_s$ -Wert für DM- $\beta$ -CD · **2** noch ermittelt werden muß.
- [21] DM- $\beta$ -CD wird bei der Schotten-Baumann-Reaktion anscheinend nicht acyliert. Bei der Umsetzung von **2** mit Terephthaloylchlorid bildeten sich auch Polyamide, die sich jedoch durch die im experimentellen Teil beschriebenen Reinigungsschritte leicht von den gewünschten Produkten abtrennen ließen.
- [22] Es ist jedoch denkbar, daß die Bildung von **3** und **4** durch Templatbildung mit Natrium oder hydratisierten Natrium-Ionen in der  $0.01 \text{ N NaOH}$ -Lösung gesteuert wird.
- [23] Das [2]-Catenan **6** ist in  $\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{MeOH}$  nur schlecht löslich. **5**, **6** und **7a/b** lösen sich alle in  $\text{Me}_2\text{CO}$ , aber nicht alle in  $\text{Et}_2\text{O}$ .
- [24] W. Vetter, E. Logemann, G. Schill, *Org. Mass Spectrom.* **1977**, 12, 351.
- [25] Sättigungstransfer-Experimente an H3 und H5 des DM- $\beta$ -CD-Bausteins und an den aromatischen Protonen des synthetischen Makrocyclus sprechen dafür, daß in organischen Lösungsmitteln sowohl die Bitolyl- als auch die Terephthaloyleinheiten – zu unterschiedlichen Zeiten – innerhalb des CD-Hohlraums liegen.
- [26] So liefern z.B. die Bitolyl-Methylenprotonen von **7a** im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) ein einzelnes Singulett bei  $\delta = 4.62$ , während bei **7b** für diese Protonen zwei Singuletts bei  $\delta = 4.59$  und  $4.65$  beobachtet werden. Wie beim  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des [2]-Catenans **6** wird die Diastereotopie der Bitolyl-Methylenprotonen nicht deutlich. Nach Annahme dieser Arbeit gelang die Trennung von **7a** und **7b** durch Umkehrphasen-HPLC, wobei **7b** zuerst eluiert wurde.
- [27] Kristalldaten für **5** ·  $\text{H}_2\text{O}$ : orthorhombisch,  $a = 14.989(2)$ ,  $b = 23.147(8)$ ,  $c = 31.254(7) \text{ \AA}$ ,  $V = 10843 \text{ \AA}^3$ , Raumgruppe  $P2_12_12_1$ ,  $Z = 4$ ,  $\rho = 1.25 \text{ g cm}^{-3}$ , 4159 unabhängige beobachtete Reflexe mit  $[F_o] > 3\sigma(F_o)$ ,  $2\theta \leq 116^\circ$  verfeinert zu  $R = 0.143$ ,  $R_w = 0.138$  [28].
- [28] Siemens P3/PC-Diffraktometer,  $\omega$ -Scan,  $\text{CuK}\alpha$ -Strahlung (Graphitmonochromator). Die Struktur wurde durch direkte Methoden gelöst und isotrop verfeinert (die beobachteten Daten reichten für eine sinnvolle anisotrope Verfeinerung nicht aus). Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, University Chemical Laboratory, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ, unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.
- [29] D. Armspach, P. R. Ashton, C. P. Moore, N. Spencer, J. F. Stoddart, T. J. Wear, unveröffentlicht.
- [30] Siehe Lit. [3c] sowie C. L. Brown, Dissertation, University of Sheffield, **1991**.

## Die Bedeutung der Rigidität des Peptidrückgrats für die Inhibitoreigenschaften des BPTI – gezeigt mit semisynthetischen Strukturvarianten\*\*

Von Christian Groeger, Herbert R. Wenzel und Harald Tschesche\*

Proteinasen sind ubiquitär an Stoffwechselvorgängen beteiligt. Ihren Antagonisten, den Protein-Proteinaseinhibitoren, kommt daher in vivo eine herausragende Kontrollfunktion zu; dies macht sie als potentielle Therapeutika interessant.

Im Zuge eines rationalen „Drug Design“ ist eine umfangreiche Kenntnis aller Aspekte der Wirkungsweise von Inhibitoren unerlässlich, wobei Erkenntnisse aus Struktur-Funktions-Untersuchungen an natürlichen Inhibitoren die ideale Grundlage für die Konzeption neuer synthetischer Proteine mit Inhibitoreigenschaften sind.

Viele Proteinaseinhibitoren wirken als Substratanaloga, daher ist für ihre Tauglichkeit neben einer niedrigen Dissoziationskonstanten der entsprechenden Enzym-Inhibitor-Komplexe die Proteolysebeständigkeit (Permanenz) der Inhibitoren gegen ihre Zielenzyme essentiell.

Am Beispiel von drei semisynthetischen „Backbone“-Varianten des Trypsin-Kallikrein-Inhibitors BPTI (BPTI = basischer pankreatischer Trypsininhibitor = Kunitz-Trypsininhibitor) aus Rinderorganen möchten wir zeigen, daß die Grenze zwischen einem starken, permanenten Trypsininhibitor und einem Trypsinsubstrat bereits durch geringfügige Veränderungen am Peptidrückgrat des Inhibitors überschritten werden kann.

Die P'-Region des BPTI ( $P_1 = \text{Ala}^{16}$ ,  $P_2 = \text{Arg}^{17}$ , Abb. 1) kann im Gegensatz zur spezifitätsbestimmenden Aminosäure  $P_1 = \text{Lys}^{15(1)}$  durch eine Vielzahl von Resten ersetzt wer-

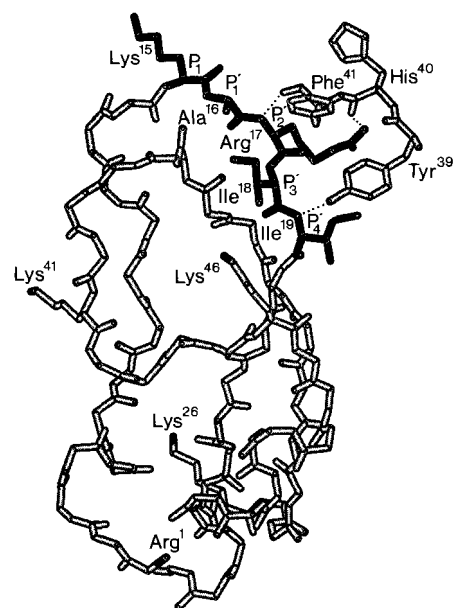


Abb. 1. Projektion der Tertiärstruktur des BPTI-Trypsin-Komplexes [6] (Ausschnitt), die Reste Tyr<sup>39</sup>, His<sup>40</sup> und Phe<sup>41</sup> gehören zum Trypsin. Fett gezeichnet sind der P'-Strang einschließlich Seitenketten und die spezifitätsbestimmende Aminosäure Lys<sup>15</sup> sowie N-Terminus und  $\epsilon$ -Aminogruppen des BPTI. Die punktierten Linien stellen Wasserstoffbrücken dar.

[\*] Prof. Dr. H. Tschesche, Dipl.-Chem. C. Groeger, Dr. H. R. Wenzel  
Lehrstuhl für Biochemie der Universität  
Fakultät für Chemie, W-4800 Bielefeld 1  
Telefax: Int. + 521/106-6146

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Ts 8/24-2) gefördert. Herrn Werner Beck, Universität Tübingen, danken wir für die Aufnahme der Ionenspray-Massenspektren.

den, ohne die antitryptische Aktivität des Inhibitors wesentlich zu beeinträchtigen<sup>[2,3]</sup>. Sogar die völlige Entfernung der Seitenketten in diesem Bereich wird toleriert. So liegt die Dissoziationskonstante des [Gly<sup>16</sup>, Gly<sup>17</sup>]BPTI-Trypsin-Komplexes mit  $2 \times 10^{-12}$  M nur um eine Zehnerpotenz höher als die des nativen Komplexes.

Da der Seitenketteneinfluß in diesem Bereich offensichtlich gering ist, erschien es für weitere Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen instruktiv, die Positionen P<sub>1</sub> und P<sub>2</sub> durch eine Reihe vom Glycylglycin abgeleiteter Peptidanaloga zu ersetzen (Abb. 2).

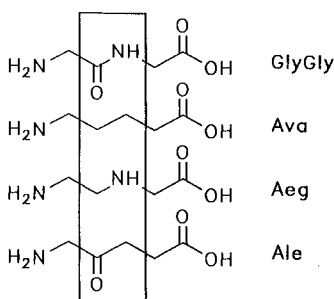
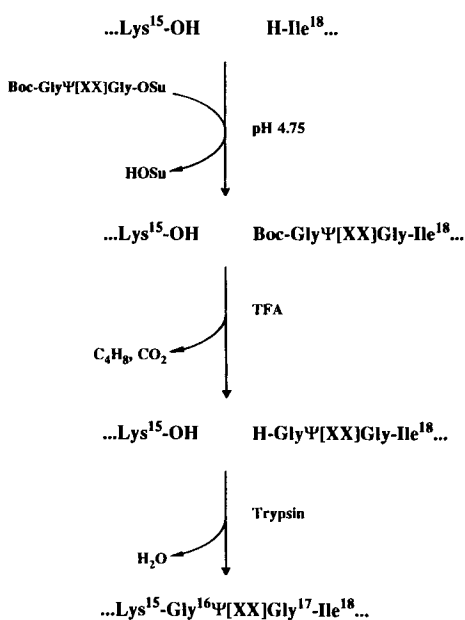


Abb. 2. Vom Glycylglycin abgeleitete Peptidanaloga. Der Rahmen kennzeichnet die veränderte Amidbindung.

Beim Einbau der strukturell verwandten Bausteine 5-Aminovaleriansäure (Ava), *N*-Aminoethylglycin (Aeg) und 5-Aminolävulinsäure (Ale) in die P'-Region des Inhibitors wird die P<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>-Amidbindung vollständig oder teilweise durch Methylengruppen ersetzt. Zum Einbau wird die Bindung P<sub>1</sub>-P<sub>1</sub>' (Lys<sup>15</sup>-Ala<sup>16</sup>) im reaktiven Zentrum des Inhibitors mit Trypsin geöffnet, und die Aminosäuren Ala<sup>16</sup>, Arg<sup>17</sup> werden mit Aminopeptidase K entfernt, wodurch das inaktive Fragment Des(Ala<sup>16</sup>-Arg<sup>17</sup>)-[seco-15/18]BPTI entsteht<sup>[4]</sup>.

Der neue N-Terminus an P<sub>3</sub> = Ile<sup>18</sup> kann nun durch die *N*-Hydroxysuccinimidester von Boc-Ava, (Boc)<sub>2</sub>-Aeg und Z-Ale acyliert werden (Schema 1).



Schema 1. Austausch von Ala<sup>16</sup> und Arg<sup>17</sup> gegen Peptidanaloga (am Beispiel eines Boc-geschützten aktivierten Esters), ausgehend von Des(Ala<sup>16</sup>-Arg<sup>17</sup>)-[seco-15/18]BPTI (XX = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH, COCH<sub>2</sub>).

Obwohl das Inhibitorfragment über insgesamt sechs potentielle Acylierungsstellen verfügt (zwei N-Termini sowie ε-Aminogruppen von vier Lysinresten, Abb. 1), läßt sich die Reaktion durch Kontrolle des pH-Wertes weitgehend selektiv durchführen. Bei pH 4.75 können bis zu 25% Monoacylierungsprodukt an Ile<sup>18</sup> erhalten werden.

Nach Abspaltung der Boc- oder Z-Schutzgruppe wird die offene Lys<sup>15</sup>, Gly<sup>16</sup>Ψ[XX]Gly<sup>17</sup>-Bindung durch Trypsin geschlossen<sup>[5]</sup>.

[Ava<sup>16-17</sup>]BPTI und [Aeg<sup>16-17</sup>]BPTI erweisen sich, verglichen mit [Gly<sup>16</sup>-Gly<sup>17</sup>]BPTI, als wesentlich schwächere und zudem temporäre Trypsininhibitoren, d.h. sie werden vom Enzym abgebaut. Die Dissoziationskonstanten liegen bei  $2 \times 10^{-9}$  bzw.  $7 \times 10^{-9}$  M.

Der Inhibitor [Ale<sup>16-17</sup>]BPTI mit einer Dissoziationskonstanten von  $5 \times 10^{-11}$  M ist hingegen ein starker und permanenter Inhibitor für Trypsin.

Ein Blick auf die „Subsite“-Wechselwirkungen<sup>[6]</sup> im nativen BPTI-Trypsin-Komplex (Abb. 1) zeigt, daß die Ketofunktion der P<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>-Amidbindung weder in intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen im BPTI noch in intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zwischen BPTI und Enzym einbezogen ist. Einzig die NH-Funktion tritt als Wasserstoffbrückendonator zur CO-Einheit von Phe<sup>41</sup> im Trypsin in Erscheinung und sollte somit zur Stabilität des Komplexes beitragen. Das Experiment zeigt jedoch für [Aeg<sup>16-17</sup>]BPTI eine gegenüber [Ava<sup>16-17</sup>]BPTI leicht erhöhte Dissoziationskonstante.

Die guten Hemmeigenschaften und vor allem die Beständigkeit des Ale-Derivates gegen Trypsin müssen ihre Ursache in der eingeschränkten Flexibilität der Bindungsschleife haben, da die Ketofunktion vier Atome in einer Ebene fixiert – das Ale-Derivat besitzt also einen Teil der Rigidität des [Gly<sup>16</sup>-Gly<sup>17</sup>]BPTI. Eine versteifte Bindungsregion des Inhibitors bedeutet zudem ein erleichtertes Andocken und einen geringeren Entropieverlust<sup>[7]</sup> bei der Komplexierung durch das Enzym, gleichbedeutend mit einer höheren Affinität zum Enzym. Die Steifigkeit der Bindungsregion erklärt zugleich die extrem langsame Proteolyse der P<sub>1</sub>-P<sub>1</sub>'-Peptidbindung<sup>[8]</sup>.

Bei einer flexiblen Bindungsschleife hingegen, die außerdem im komplexierten Zustand eine H-Brücken-Bindung zum Enzym bildet (Aeg-Derivat) werden ihre Freiheitsgrade deutlich stärker eingeschränkt als in einer Reaktion mit einer gleichermaßen beweglichen Schleife, die diese Bindung nicht eingehen kann (Ava-Derivat). Erst das Zusammenwirken von Backbone-Versteifung und Wasserstoffbrückenbindung – wie im [Gly<sup>16</sup>-Gly<sup>17</sup>]BPTI – ergeben den Nettoenergiegewinn für die Komplexbildung, der in der gegenüber dem Ale-Derivat kleineren Dissoziationskonstanten von  $2 \times 10^{-12}$  M zum Ausdruck kommt.

Die hier beschriebenen Strukturvariationen am Peptidrückgrat des BPTI zeigen, daß einer Komplementarität im Sinne eines „perfect fit“ zwischen Enzym und Inhibitor eine weitaus geringere Bedeutung zukommt als einer möglichst rigiden Peptidstruktur im Bindungsbereich, die für die eigentliche Funktion des Inhibitors als permanenter Hemmstoff unabdingbar ist.

### Experimentelles

Ava · HCl wurde durch saure Hydrolyse von 2-Piperidon gewonnen. Aeg wurde nach [9] aus 1,2-Diaminoethan und Chloressigsäure synthetisiert. Ale · HCl wurde von Merck bezogen. Die Einführung der Boc- oder Z-Schutzgruppen und die Veresterung mit Hydroxysuccinimid erfolgten nach Standardmethoden [10]. Alle Derivate und Zwischenstufen wurden durch <sup>1</sup>H-NMR und MS charakterisiert.

Allgemeine Vorschrift für die Synthese der BPTI-Derivate: 25 mg Des(Ala<sup>16</sup>-Arg<sup>17</sup>)-[seco-15/18] BPTI (Darstellung siehe Lit. [2,3]) wurden in 5 mL bidestilliertem Wasser gelöst und mit der 30fachen molaren Menge an aktiviertem Ester, gelöst in 1 mL Dioxan oder Dimethylsulfoxid, versetzt. Der pH wurde

durch NaOH-Zugabe bei 4.75 gehalten. Nach 4–5 h wurde die Lösung an Sephadex G-25 gefiltriert und das monoacylierte Produkt durch Ionenaustauschchromatographie an CM Sepharose FF bei pH 8.6 (NaCl-Gradient) abgetrennt. Die entsprechenden Fraktionen wurden an Sephadex G-25 entsalzt und zur Abspaltung der Schutzgruppen in Trifluoressigsäure aufgenommen (15 min für Boc; 10 h für Z). Die Säure wurde im Vakuum abgezogen und der Rückstand zusammen mit der äquivalenten Menge Rindertrypsin in Tris-Puffer pH 8 aufgenommen. Nach 10 min wurde der pH mit verdünnter HCl auf 1.7 erniedrigt und die Lösung an Sephadex G-50 bei pH 1.7 gefiltriert. Die Inhibitor enthaltenden Fraktionen wurden abschließend durch Ionenaustauschchromatographie an CM Sepharose FF nachgereinigt, an Sephadex G-25 entsalzt und lyophilisiert. Ausbeute: 0.5–2.5 mg, 2–10%. Ionenspray-Massenspektren der synthetisierten Inhibitorvarianten ergaben die erwarteten Molekulargewichte. Die Identität des Aeg-Derivates konnte zudem durch vollständige Sequenzierung nach Edman bestätigt werden.

[Gly<sup>16</sup>-Gly<sup>17</sup>]BPTI wurde analog [3] synthetisiert.

Eingegangen am 18. Januar 1993 [Z 5838]

- [1] H. Tschesche, *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 21–40; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 10–28.
- [2] C. Groeger, H. R. Wenzel, H. Tschesche, *J. Protein Chem.* **1991**, *10*, 245–251.
- [3] C. Groeger, H. R. Wenzel, H. Tschesche, *J. Protein Chem.* **1991**, *10*, 527–532.
- [4] H. Jering, H. Tschesche, *Eur. J. Biochem.* **1976**, *61*, 453–463.
- [5] U. Quast, J. Engel, E. Steffen, H. Tschesche, *Biochemistry* **1978**, *17*, 1675–1682.
- [6] R. Huber, D. Kukla, W. Bode, P. Schwager, K. Bartels, J. Deisenhofer, W. Steigemann, *J. Mol. Biol.* **1974**, *89*, 73–101.
- [7] R. J. Read, M. N. G. James in *Proteinase Inhibitors* (Hrsg.: A. J. Barrett, G. Salvesen), Elsevier, Amsterdam, **1986**, S. 323.
- [8] W. R. Finkenshtadt, M. A. Hamid, J. A. Mattis, J. Schrode, R. W. Sealock, D. Wang, M. Laskowski in *Bayer Symposium V. Proteinase Inhibitors* (Hrsg.: H. Fritz, H. Tschesche, L. J. Greene, E. Trusheit), Springer, Berlin, **1974**, S. 389–411.
- [9] E. P. Heimer, H. E. Gallo-Torres, A. M. Felix, M. A. Ahmad, T. J. Lambros, F. Scheidl, J. Meienhofer, *Int. J. Peptide Protein Res.* **1984**, *23*, 203–211.
- [10] M. Bodanszky, A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, 1. Aufl., Springer, Berlin, **1984**, S. 12, 20, 125.

## Reduzierte [Fe<sub>8</sub>S<sub>6</sub>]-Cluster: Bindeglieder zwischen FeS und aktiven Zentren von Eisen-Schwefel-Proteinen \*\*

Von Siegfried Pohl\* und Ulrich Opitz

Eisen-Schwefel-Cluster bilden die aktiven Zentren einer Reihe von Proteinen. Ihre Funktion beschränkt sich nicht nur auf die Übertragung von Elektronen, sondern sie sind teilweise auch in der Lage, unterschiedliche Substrate zu binden<sup>[1,2]</sup>. Die strukturelle Vielfalt dieser Cluster besonders in den verschiedenen Nitrogenasen und Hydrogenasen ist vermutlich größer als die der bisher bekannten Verbindungen. Darauf deutet auch das erste auf einer Röntgenstrukturanalyse basierende Modell des FeMo-Cofaktors der Nitrogenase von *Azotobacter vinelandii* von Kim und Rees hin<sup>[3]</sup>.

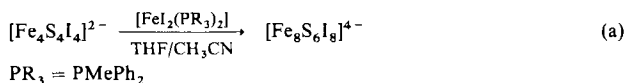
Die weite Verbreitung der Eisen-Schwefel-Cluster, ihre Bildung, dem Anschein nach in einem sehr frühen Stadium der Evolution, sowie ihre verschiedenen Funktionsweisen gewinnen zusätzliche Bedeutung im Lichte einer neuen Theorie von Wächtershäuser über den Ursprung des Lebens<sup>[4,5]</sup>. Eine zentrale Rolle spielt danach die Reaktion von FeS mit H<sub>2</sub>S zu FeS<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>, die vor kurzem unter

„geochemischen“ Bedingungen im Labor nachvollzogen werden konnte<sup>[6]</sup>.

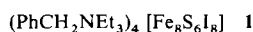
Mit [Fe<sub>8</sub>S<sub>6</sub>I<sub>8</sub>]<sup>4-</sup> isolierten wir den ersten Fe-S-Cluster, der ausschließlich Eisen(II)-Zentren enthält (siehe Abb. 1). Die [Fe<sub>8</sub>S<sub>6</sub>]<sup>4+</sup>-Kerne derartiger Cluster könnten nicht nur als molekulare Modelle für die erwähnte Reduktion von H<sup>+</sup> zu H<sub>2</sub> dienen, sondern auch geeignete Vorstufen für die Modellierung von aktiven Zentren sein.

Der Verwendung von [Fe<sub>8</sub>S<sub>6</sub>I<sub>8</sub>]<sup>4-</sup> für den letztgenannten Zweck scheinen die Iodoliganden entgegenzustehen, die nicht als biomimetisch bezeichnet werden können. Allerdings sind die häufig gebrauchten Thiolatoliganden bei Redoxreaktionen unter bestimmten Bedingungen ungeeignet, und das wahrscheinlich nicht nur in synthetischen Modellen. So fällt im FeMo-Cofaktor von *Azotobacter vinelandii*<sup>[3]</sup> der ausgesprochene Mangel an Cysteinylliganden auf. Möglicherweise ist auch in der Natur ein Grund für diesen Mangel die Vermeidung der Bildung von Disulfid bei Mehrelektronenprozessen wie der N<sub>2</sub>-Reduktion. Vor diesem Hintergrund kann Iodid in synthetischen Modellverbindungen als – bei den auftretenden Potentialen – nichtredoxaktiver Ligand in einigen Fällen sogar geeigneter sein als Thiolat.

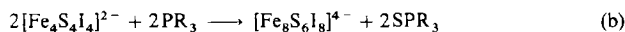
Außerdem wirft die Existenz dieser Fe-S-Cluster die Frage auf, ob ähnliche Clusterfragmente nicht auf FeS-Oberflächen (z.B. Mackinawit) vorhanden (gewesen) sein könnten. Dadurch würden, in Ergänzung der Annahmen von Wächtershäuser<sup>[5]</sup>, Elektronentransfer und Substratbindung an derartigen „aktiven Zentren“ ermöglicht. Die in Gleichung (a) (nichtstöchiometrisch) zusammengefaßte relativ



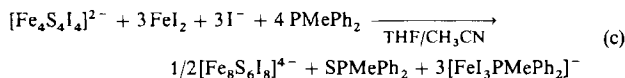
einfache Reaktion liefert den achtkernigen Fe-S-Cluster, der als Ammoniumsalz **1** in Form schwarzer prismatischer Kristalle an Luft begrenzt haltbar ist.



Formal läßt sich (a) auf Reaktion (b) reduzieren. Allerdings haben wir nach (b) lediglich amorphes Eisensulfid er-

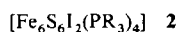


halten. Ein Fe<sup>II</sup>-Überschuß scheint demnach für die Bildung des [Fe<sub>8</sub>S<sub>6</sub>]-Clusters günstig oder gar erforderlich zu sein. So wird bei der optimierten Synthese [Gl. (c)], auf die sich auch



die Arbeitsvorschrift bezieht, ein noch größerer Fe<sup>II</sup>-Anteil eingesetzt.

Bemerkenswerterweise isoliert man bei nur geringer Variation der Reaktionsbedingungen und gleichen stöchiometrischen Verhältnissen wie bei der Darstellung von **1** nach Gleichung (a) ausschließlich den sechskernigen Cluster **2**<sup>[7]</sup>. Ein



derartiger Cluster ist bereits von Holm et al. vor einigen Jahren mit einem etwas anderen Phosphan charakterisiert und als „basket cluster“ beschrieben worden<sup>[8,9]</sup>. Eine Röntgenstrukturanalyse von **2** bestätigte den identischen Aufbau<sup>[10]</sup>. Offensichtlich verläuft die Bildung des [Fe<sub>8</sub>S<sub>6</sub>]-Clusters über **2** als Zwischenstufe. Diese Hypothese wird gestützt durch die Reaktion von **2** mit [FeI<sub>3</sub>PR<sub>3</sub>]<sup>-</sup> in

[\*] Prof. Dr. S. Pohl, Dipl.-Chem. U. Opitz  
Fachbereich Chemie der Universität  
Postfach 2503, W-2900 Oldenburg  
Telefax: Int. + 441/798-3329

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.