

Wirksamkeit und Selektivität gegenüber Biopolymeren wie der DNA noch erhöht werden können – und daß 3) durch Einführung zusätzlicher nucleophiler Gruppen in die Metallkomplexe anstelle der bei Ribosephosphaten im Substrat selber vorhandenen 2'-OH-Gruppen eine weitere Steigerung der Katalysatoraktivität erreicht werden kann^[17].

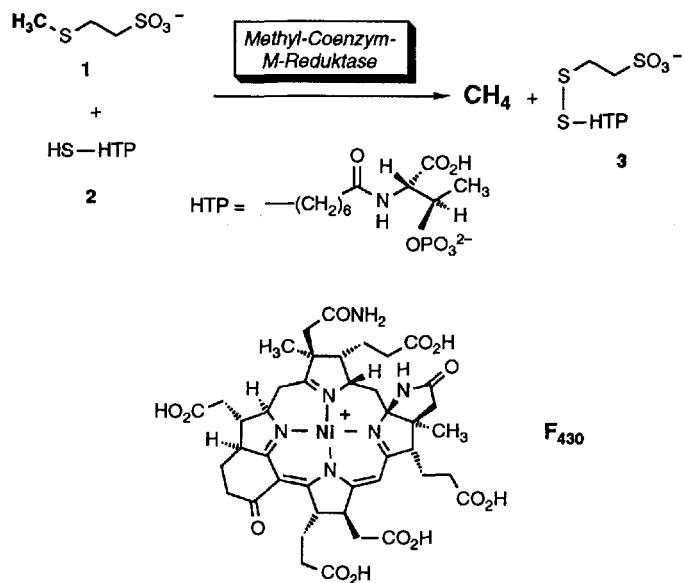
Eingegangen am 7. Mai,
veränderte Fassung am 24. Juli 1993 [Z 6064]

- [1] a) E. Bamann, *Angew. Chem.* **1939**, *52*, 186; b) E. Bamann, E. Nowotny, *Chem. Ber.* **1948**, *81*, 455; c) E. Bamann, F. Fischler, H. Trapmann, *Biochem. Z.* **1951**, *325*, 413, zit. Lit.; d) vgl. auch: W. W. Butcher, F. Westheimer, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2420.
- [2] R. Breslow, D.-L. Huang, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, *88*, 4080.
- [3] a) M. Komiyama, K. Matsumura, Y. Matsumoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 640; b) Y. Matsumoto, M. Komiyama, *ibid.* **1990**, 1050; vgl. auch J. Surnoaka, M. Yashiro, M. Komiyama, *ibid.* **1992**, 1707 (Hydrolyse eines cyclischen Phosphats).
- [4] J. L. Morrow, L. A. Buttrey, V. M. Shelton, K. A. Berback, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1903, zit. Lit.
- [5] a) J. Chin, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 145; b) J. H. Kim, J. Chin, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9792; c) K. A. Browne, T. C. Bruice, *ibid.* **1992**, *114*, 4951, zit. Lit.; d) J. Chin, M. Banaszczak, V. Jubian, X. Zou, *ibid.* **1989**, *111*, 186, zit. Lit.
- [6] a) P. Hendry, A. M. Sargeson, *Prog. Inorg. Chem.* **1990**, *38*, 201; b) M. A. DeRosch, W. C. Troglar, *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 2409; c) J. R. Morrow, L. A. Buttrey, K. A. Berback, *ibid.* **1992**, *31*, 16.
- [7] Zum besseren Effizienz-Vergleich der in der Literatur geschilderten Systeme definieren wir: $k_{rel} = k_{obs}/[\text{Katalysator}]^{-1}$. Mit $k_{rel} = 10^9$ bis 10^{10} sind nur die (offenbar nicht katalytisch wirkenden) Co-Komplexe von Chin et al. [5b, d] schneller als die hier vorgestellten mit $k_{rel} = 10^8$; früher beschriebene Komplexe sind mit $k_{rel} = 10^3$ bis 10^6 weit weniger reaktiv [6b, c].
- [8] a) Y. Matsumoto, M. Komiyama, *Nucleic Acids Symp. Ser.* **1992**, *27*, 33; b) P. Tachon, *Free Radical Res. Commun.* **1989**, *7*, 1.
- [9] Übersicht: N. T. Thuong, C. Hélène, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 697; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 666, zit. Lit.
- [10] a) L. A. Basile, A. L. Raphael, J. K. Barton, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7550; b) zur Lanthanoid-Ionen-katalysierten Hydrolyse einer Phosphorsäuretriester (welche allgemein schneller reagieren als die DNA-analogen Phosphorsäurediester [5a]) siehe: R. W. Hay, N. Govan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 714.
- [11] D. S. Sigman, *Biochemistry* **1990**, *29*, 9097; D. S. Sigman, C. B. Chen, *Annu. Rev. Biochem.* **1990**, *59*, 207; C. J. Burrows, J. G. Muller, X. Chen, A. C. Dadiz, S. E. Rokita, *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 545 (Ni-Komplexe); B. Meunier, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1411 (Porphyrine).
- [12] a) R. P. Hertzberg, P. B. Dervan, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 313; für neueste Anwendungen siehe beispielsweise W. S. Wade, M. Mrksich, P. B. Dervan, *ibid.* **1992**, *114*, 8783; b) vgl. auch X. Chen, S. E. Rokita, C. J. Burrows, *ibid.* **1991**, *113*, 5884; N. Gupta, N. Grover, G. A. Neyhart, P. Singh, H. H. Thorp, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 310; J. R. Morrow, K. A. Kolossa, *Inorg. Chim. Acta* **1992**, *195*, 245, zit. Lit.
- [13] a) Vgl. H.-J. Schneider, T. Blatter, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1244; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1207, zit. Lit.; b) H.-J. Schneider, J. Rammo, A. E. Eliseev, B. Schu, unveröffentlicht.
- [14] a) Gmelin, *Handbook of Inorganic Chemistry* 1980–, 8. Aufl., Part D1 1980, S. 159ff; Part D2, 1982, S. 314ff; Part D3, 1981, S. 31ff; b) G.-y. Adachi, Y. Hirashima in *Cation Binding by Macrocycles* (Hrsg.: Y. Inoue, G. W. Gokel), Dekker, New York, 1990, S. 701 (Lanthanoidkomplexe); c) E. M. Eyring, S. Petrucci, *ibid.*, S. 179 (die hier diskutierten Diskrepanzen kinetischer Parameter je nach Meßverfahren ebenso wie die teilweise differierenden Komplexkonstanten [14a, b, d] sind für unsere Interpretation von untergeordneter Bedeutung); d) F. Vögtle, E. Weber in *Crown Ethers and Analogs* (Hrsg.: S. Patai, Z. Rappoport), Wiley, Chichester, England, 1989, S. 216ff.
- [15] A. J. Kirby, M. Younas, *J. Chem. Soc.* **1970**, 510.
- [16] E. L. Lee, O. A. Gansow, M. J. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2278; aus den hier angegebenen Daten ergibt sich für $\text{Eu}^{3+} + [222]\text{-Cryptand 9}$ bei 25°C für die Assoziation unter unseren Bedingungen eine Halbwertszeit von etwa 80 s. Hierfür wie vermutlich auch für die noch hohe katalytische Aktivität des Komplexes ist wesentlich, daß auch innerhalb der Cryptanden die Metall-Ionen teilweise noch hydratisiert vorliegen können [14c, d].
- [17] Die Reaktionsgeschwindigkeiten wurden bei 400 nm (3b) und 275 nm (3a) photometrisch gemessen (50°C ; pH 7.0, Puffer: 0.01 M EPSS); weitere Bedingungen sind in den Legenden von Abbildung 1 und Schema 1 angegeben. Die nichtlineare Kurvenanpassung für Reaktionen (pseudo-)erster Ordnung über meist zwei oder drei Halbwertszeiten zeigte ausgezeichnete Korrelationskoeffizienten (>0.997); die bei der Regression beobachteten Streuungen der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten waren $\pm 1\%$, ebenso die Reproduzierbarkeit bei Doppelbestimmungen.

Konformationsanalyse an Ni^{II}-Modellkomplexen für die Methyl-Coenzym-M-Reduktase methanogener Bakterien: ein Vergleich von Strukturen im Kristall und in Lösung**

Von Albrecht Berkessel*, Michael Bolte, Christian Griesinger*, Gottfried Huttner, Thomas Neumann, Berthold Schiemenz, Harald Schwalbe und Thomas Schwenk

Im letzten Schritt der archaeabakteriellen Methanogenese wird der Methylthioether Methyl-Coenzym-M 1 mit dem Thiol *N*-7-Mercaptoheptanoyl-*O*-phospho-L-threonin („HS-HTP“, 2) zu Methan und dem gemischten Disulfid 3 umgesetzt^[1]. Diese ungewöhnliche Reaktion wird durch das Enzym Methyl-Coenzym-M-Reduktase bewirkt, das als Cofaktor das Nickel-Tetrahydrocorphinoid „Faktor 430“ (F_{430}) enthält^[2]. Allgemein beruht die von Metalloenzymen bewirkte Katalyse auf der spezifischen Wechselwirkung zwischen Substrat(en) und Metall-Ion(en). Auch im Fall der Methyl-Coenzym-M-Reduktase kann davon ausgegangen werden, daß das Nickel-Ion von F_{430} am katalytischen Geschehen beteiligt ist^[3].



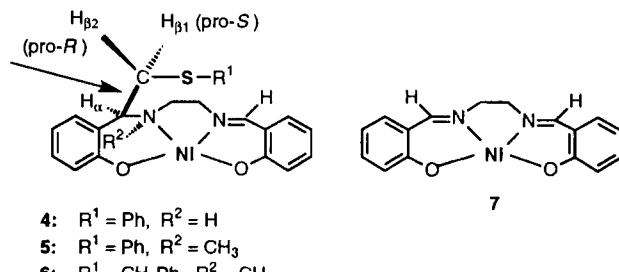
Übergangsmetallkomplexe mehrzähniger Liganden haben sich als Modelle zum Studium der Substrat-Metall-Wechselwirkungen in Metalloenzymen bewährt^[4]. Im Fall der Methyl-Coenzym-M-Reduktase dienten Nickelchelate wie *rac*-4 als Modelle zur Simulation der Wechselwirkung der schwefelorganischen Substrate 1 und 2 mit dem Cofaktor F_{430} : Durch Vergleich der Redoxeigenschaften von Mo-

[*] Prof. Dr. A. Berkessel, Dipl.-Chem. T. Schwenk
Organisch-chemisches Institut der Universität
Im Neuenheimer Feld 270, D-69120 Heidelberg
Telefax: Int. + 6221/56-4205

Prof. Dr. C. Griesinger, Dr. M. Bolte, Dipl.-Chem. H. Schwalbe
Institut für Organische Chemie der Universität
Marie-Curie-Straße 11, D-60439 Frankfurt am Main
Prof. Dr. G. Huttner, Dipl.-Chem. B. Schiemenz
Anorganisch-chemisches Institut der Universität Heidelberg
Dipl.-Chem. T. Neumann
Institut für Organische Chemie der Universität Göttingen

[**] Diese Arbeit wurde vom Bundesministerium für Forschung und Technologie (Projekt 0318801), von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Projekt Be 998/2-1,2) und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

dellkomplexen konnte eine mechanistische Hypothese zum Katalysecyclus der Methyl-Coenzym-M-Reduktase entwickelt werden^[5]. Die Ni^{II}-Komplexe **rac-4**–**rac-6** sind Derivate von Ni^{II}-salen **7**^[6], in dem Sinne, daß eine C-N-Doppelbindung zur C-N-Einfachbindung modifiziert wurde^[7, 10]. Das entsprechende Kohlenstoffatom trägt dafür eine Seitenkette mit einer Thioetherfunktion, das Stickstoffatom in **rac-4** ein Wasserstoffatom und in **rac-5,6** eine Methylgruppe. Die



Flexibilität der Seitenkette ermöglicht die Koordination des darin enthaltenen Heteroatoms an das Metall-Ion. Durch Rotation um die mit einem Pfeil markierte C-C-Einfachbindung sind jedoch auch lokale Konformationen möglich, bei denen das Schwefelatom vom Metall-Ion abgewandt ist. Abbildung 1 zeigt die Newman-Projektionen der drei gestaffelten Konformationen besagter C-C-Einfachbindung.

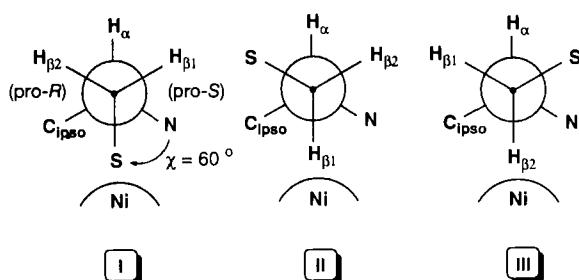


Abb. 1. Newman-Projektionen der gestaffelten Konformationen der Seitenketten der Nickelchelate **rac-4**–**rac-6**; antiperiplanare Anordnung von H_x und S, H_x–H_{β1} und H_x–H_{β2}.

Zur Klärung der Frage, ob mit Modellkomplexen des Typs **rac-4**–**rac-6** auch eine attraktive Wechselwirkung zwischen dem Schwefelatom der Seitenkette (stellvertretend für die schwefelhaltigen Substrate der Methyl-Coenzym-M-Reduktase) und dem Nickel-Ion (stellvertretend für das Nickel-Ion in F₄₃₀) nachgewiesen werden kann, erschien die Ermittlung der bevorzugten lokalen Konformation der Thioetherseitenkette von **rac-4**–**rac-6** erfolgversprechend. Wir berichten hier über die Konformationsanalyse an den Nickelkomplexen **rac-4**–**rac-6** in Lösung durch NMR-Spektroskopie und vergleichen die gefundenen Vorzugskonformationen mit den Seitenkettenkonformationen der Verbindungen im Kristall.

Die Thioetherseitenkette des Ni^{II}-Komplexes **rac-4** nimmt im Kristall^[8] die lokale Konformation I an, das Schwefelatom ist an das Nickel-Ion koordiniert, die Diederwinkel H_x–C–C–H_{β1} und H_x–C–C–H_{β2} betragen –59.2° bzw. 59.7° (Abb. 1, Konformation I und Abb. 2a). Je ein Molekül **4** und *ent*-**4** bilden ein zentrosymmetrisches Dimer, das durch zwei NH ··· O-Wasserstoffbrücken stabilisiert wird. In dieser Anordnung wird die sechste Koordinationsstelle des Nickel-

Ions des einen Komplexmoleküls von einem Phenolat-Sauerstoffatom des anderen Moleküls im Dimer abgesättigt, und es resultiert eine verzerrt-oktaedrische Koordinationsgeometrie. Die Abstände der Nickel-Ionen der Komplexe **rac-4,5** und **6** zu den N,O,S-Atomen der Liganden sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1. Abstände [Å] der Nickel-Ionen zu den Heteroatomen der Liganden in den Komplexen **rac-4** [7], **rac-5** [9] und **6** [11, 12] (aus Kristallstrukturanalysen).

Komplex	Ni-S	Ni-O1	Ni-O2	Ni-O1*	Ni-N1	Ni-N2
rac-4	2.575(5)	2.026(4)	1.981(4)	2.109(4)	2.060(5)	1.989(5)
rac-5	4.826(3)	1.834(3)	1.864(3)	—	1.846(3)	1.922(4)
6	4.751(3)	1.841(3)	1.847(5)	—	1.843(7)	1.926(4)

Der Nickelkomplex **rac-5** liegt im Kristall monomer vor, das Schwefelatom der Thioetherseitenkette ist *nicht* an das Ni^{II}-Ion koordiniert (Abb. 2b)^[7, 9]. Stattdessen wird die lokale Konformation II (Abb. 1) eingenommen. Das Ni^{II}-Ion in **rac-5** ist somit vierfach planar koordiniert. Durch Austausch der Phenylthio- gegen die Benzylthiogruppe in der Seitenkette wurde der Ni^{II}-Komplex **rac-6** erhalten, der vorsätzlich kristallisiert und dessen Kristallstruktur^[7, 11, 12] ebenfalls bestimmt werden konnte: Auch **6** liegt im Kristall monomer (Abb. 2c) und in der Konformation II (Abb. 1) vor.

In Lösung sind die drei Ni^{II}-Chelate **rac-4**–**rac-6** diamagnetisch (¹H-NMR), bei **rac-4** wurden in reinem CDCl₃ jedoch für die Signale von H_{x, β1, β2} etwas verbreiterte Linien beobachtet. Durch Zusatz von [D₆]Dimethylsulfoxid ([D₆]DMSO) wurden auch hier „normale“ Halbwertsbreiten erreicht. Trotz der im Kristall völlig verschiedenen Seitenkettenkonformationen zeigen **rac-4**–**rac-6** ähnliche vicinale Kopplungskonstanten ³J_{Hx–Hβ1}, ³J_{Hx–Hβ2} (Tabelle 2). Zur In-

Tabelle 2. Vicinale Kopplungskonstanten, chemische Verschiebungen δ(H_{β2}) und aus Nuclear-Overhauser-Effekt (NOE)-Experimenten [a] abgeleitete Abstände d der Nickelchelate **rac-4**–**rac-6**.

Nr.	vicinale Kopplungskonstante, NOE-Abstand	rac-4	Nickelchelat rac-5	rac-6
1	³ J(H _x , H _{β1}) [Hz]	2.9	2.5	3.4
2	δ(H _{β1})	4.45	5.24	4.29
3	³ J(H _x , H _{β2}) [Hz]	9.5	8.0	7.9
4	δ(H _{β2})	4.54	4.82	4.52
5	d(NOE(H _x , H _{β1})) [b] [pm]	278	269	278
6	d(NOE(H _x , H _{β2})) [b] [pm]	250	250	250
7	d(NOE(H _{β1} , H _{ethano})) [b, c] [pm]	237	213	213
8	d(NOE(H _{β2} , H _{ethano})) [b, c] [pm]	344	272	286

[a] Meßbedingungen siehe [13]. [b] Eichung anhand der NOE-Kreuzpeakintensität der beiden geminalen Protonen H_{β1}, H_{β2}; d(H_{β1} · H_{β2}) = 178 pm (Standardbindungsängen/-winkel; Fehler ± 10 pm). [c] pro-S-H der dem Amin-Stickstoffatom benachbarten Methyengruppe, in Abbildung 2 a–c als H_x („H_{ethano}“) indiziert.

terpretation dieser NMR-Daten^[13] können drei Modelle diskutiert werden: 1. Eine gestaffelte Konformation (I oder II oder III in Abb. 1), 2. eine nicht gestaffelte Konformation ($\chi \neq 60, 180, -60^\circ$) und 3. ein Pachler-Gleichgewicht^[14] der drei gestaffelten Konformationen I–III (Abb. 1). Modell 1: Das für alle drei Komplexe beobachtete „groß-klein“-Kopplungsmuster ist nicht mit dem ausschließlichen Vorliegen der gestaffelten Konformation I, die in der Kristallstruktur von

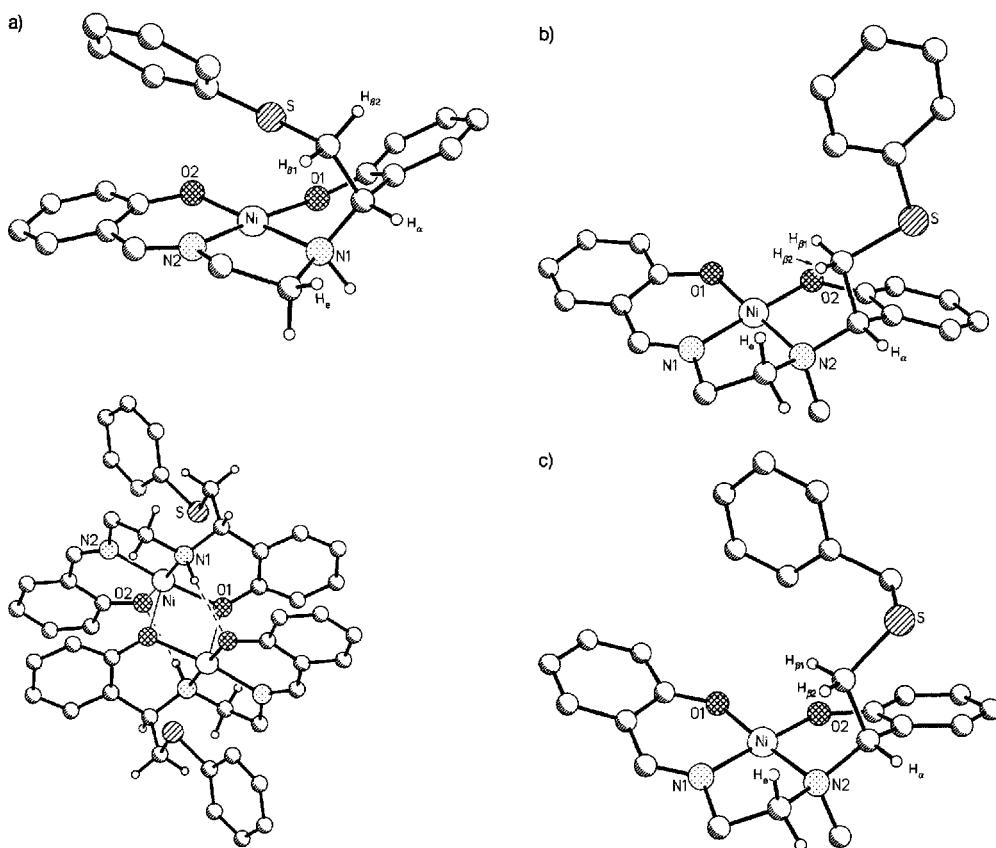


Abb. 2. a) Struktur von *rac*-4 im Kristall: Oben: nur 4 gezeigt; unten: zentrosymmetrisches Dimer aus 4 und *ent*-4. Die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen N1 und O2* sowie N1* und O2 sind durch unterbrochene Linien dargestellt, die intermolekulare Ni-O-Koordination wird durch dünne Linien angedeutet. b) Struktur von *rac*-5 im Kristall (nur ein Enantiomer gezeigt). c) Struktur von 6 im Kristall.

rac-4 gefunden wurde (Abb. 2a), vereinbar: Mit $\chi \approx \pm 60^\circ$ dem Betrag nach gleich große Diederwinkel H_α -C-C-H $_{\beta 1}$ und H_α -C-C-H $_{\beta 2}$ sollten etwa gleich große Kopplungen $^3J_{H_\alpha-H_{\beta 1}}$ bzw. $^3J_{H_\alpha-H_{\beta 2}}$ zur Folge haben^[15]. Gegen das ausschließliche Vorliegen der Konformationen II oder III spricht der für eine reine *trans*-Kopplung zu kleine beobachtete Wert von $^3J_{H_\alpha-H_{\beta 2}}$ (Tabelle 2, Zeile 3). Modell 2: Der Versuch, die experimentellen Daten mit einer nicht gestaffelten Konformation zu deuten, führt zu hohen Standardabweichungen und nicht miteinander zu vereinbaren Ergebnissen der 3J - und NOE-Analysen. Modell 3: Tabelle 3 enthält die Ergebnisse der Pachler-Analyse^[14] der Komplexe *rac*-4–*rac*-6. Für alle drei Komplexe findet man ungefähr eine 1:1-Verteilung einer *trans-gauche*- (II oder III, Abb. 1) und der *gauche-gauche*-Konformationen (I, Abb. 1). Die Festlegung der bevorzugten *trans-gauche*-Konformation und damit die Zuordnung der diastereotopen Protonen H $_{\beta 1}$ und H $_{\beta 2}$ gelang durch Messung des NOEs zwischen H $_{\beta 1}$ bzw. H $_{\beta 2}$ und dem pro-*S*-Proton der N2-benachbarten Methyleneinheit von *rac*-6 (in Abb. 2a–c als H $_e$ („H_{ethano}“) indiziert): Legt man die im Kristall gefundene Konformation der Ethanobrücke zwischen N1 und N2 zugrunde^[16], so ergeben sich für die lokalen

Konformationen I, II und III der Thioetherseitenkette die in Abbildung 3 zusammengefaßten Abstände zwischen H $_{\beta 1}$, H $_{\beta 2}$ und H $_{\text{ethano}}$. Unter Annahme des aus der Kop-

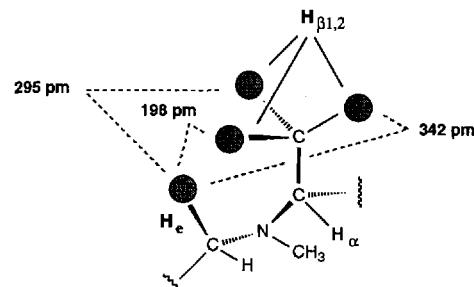


Abb. 3. Abstände des Wasserstoffatoms H $_e$ („H_{ethano}“; pro-*S*-H) zu den drei möglichen Positionen von H $_{\beta 1}$ und H $_{\beta 2}$.

lungsanalyse (Tabelle 3) berechneten Pachler-Gleichgewichts der Konformationen I (49%), II (10%) und III (41%) des Komplexes *rac*-6 sind die Protonen H $_{\beta 1}$ und H $_{\beta 2}$ im zeitlichen Mittel 227 bzw. 269 pm von H $_{\text{ethano}}$ entfernt, was in Übereinstimmung mit den experimentell gefundenen Daten steht (Tabelle 2, Zeilen 7, 8). Die stereochemische Zuordnung von H $_{\beta 1}$ und H $_{\beta 2}$ ergibt sich aus diesem Gleichgewicht als „pro-*S*“ bzw. „pro-*R*“. Nimmt man die umgekehrte Population der Konformere II und III an (I: 49%, II: 41%, III: 10%), so sind die Protonen H $_{\beta 1}$, H $_{\beta 2}$ und H $_{\text{ethano}}$ im zeitlichen Mittel etwa gleich weit voneinander entfernt (225 und 221 pm). Dies steht im Widerspruch zu den durch NOE-Messung ermittelten Abständen von 213 pm und 286 pm (Tabelle 2, Zeilen 7, 8). In allen drei Komplexen (*rac*-4–*rac*-6) findet man die unterschiedlichen mittleren Abstände zwischen H $_{\beta 1,2}$ und H $_{\text{ethano}}$ (Tabelle 2, Zeilen 7, 8). Es

Tabelle 3. Modell 3: Berechnete Konformerenpopulationen (I, II, III) der Komplexe *rac*-4–*rac*-6 (in Prozent).

Konformation	<i>rac</i> -4		<i>rac</i> -5		<i>rac</i> -6	
	J [a]	NOE [b]	J [a]	NOE [b]	J [a]	NOE [b]
I	63	60	50	56	49	60
II	6(31) [c]	2(38) [c]	2(48) [c]	1(43) [c]	10(41) [c]	2(38) [c]
III	31(6) [c]	38(2) [c]	48(2) [c]	43(1) [c]	41(10) [c]	38(2) [c]

[a] Parametrisierung der Karplus-Beziehung nach McLauchlan et al. [15c], $^3J_{H_\alpha, H_\beta}(\theta) = 12.1 \cos^2 \theta - 1.6 \cos \theta$. [b] Konformerenverteilung berechnet unter Annahme einer r^{-6} -Mittelung des NOEs. [c] Eine Unterscheidung zwischen einem Gleichgewicht aus II und I oder III und I ist anhand der Kopplungsdaten $^3J_{H_\alpha-H_{\beta 1,2}}$ sowie der NOEs zwischen diesen Kernen nicht möglich.

erscheint daher gerechtfertigt, für alle drei Komplexe in Lösung ein ca. 1:1-Gleichgewicht der Konformere I und III (Abb. 1) anzunehmen. Die für die drei Komplexe gefundenen Gleichgewichte sind in Einklang mit den für *rac*-5 bestimmten, nahezu gleich großen gemittelten Kopplungen^[17] $^3J_{N-H\beta 1}$ und $^3J_{N-H\beta 2}$ von 1.4 bzw. 1.8 Hz, die an einem an N2 ^{15}N -markierten Komplex mit einem 2D-HMBC-NMR-Spektrum (HMBC = Heteronuclear Multiple Bond Correlation) nach der Methode von Keeler und Neuhaus et al.^[18] bestimmt wurden (Abb. 4).

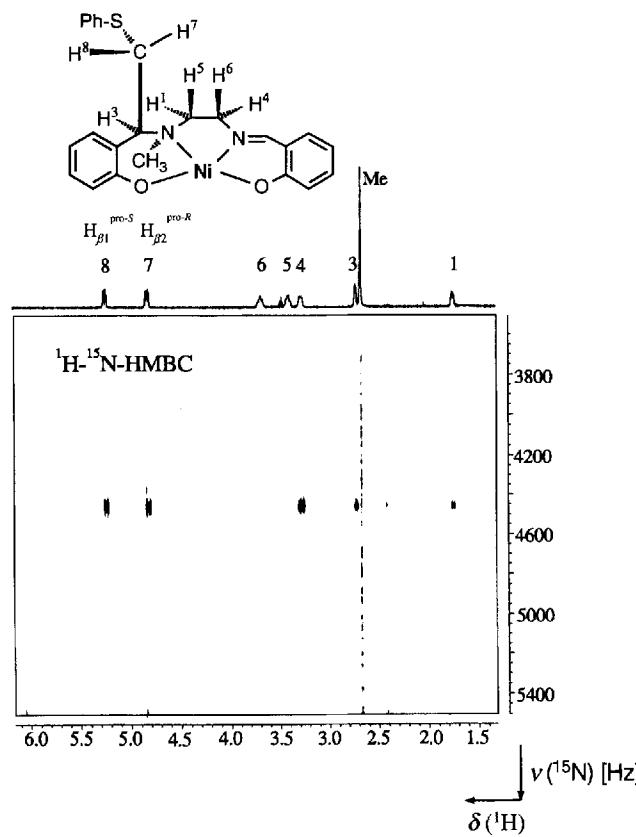


Abb. 4. ^1H - ^{15}N -HMBC-NMR-Spektrum des Komplexes *rac*-5.

Zusammenfassend erscheinen folgende Schlüsse gerechtfertigt: 1. In Lösung existiert in den monomeren, neutralen Dihydrosalen-Ni^{II}-Komplexen *rac*-4–*rac*-6 keine dominierende attraktive Ni-S-Wechselwirkung. Das Konformerengleichgewicht wird vermutlich in allen drei Fällen in ähnlichem Maß durch intramolekulare nichtbindende Wechselwirkungen diktiert. 2. Die Ausbildung von zwei NH ··· O-Wasserstoffbrücken begünstigt die Dimerisierung des Komplexes *rac*-4 im Kristall^[19] (Abb. 2a) und induziert den Übergang zu höherer Koordinationszahl des Nickel-Ions, zunächst durch die axiale Koordination eines Phenolat-Sauerstoffatoms. Durch Koordination des Thioether-Schwefelatoms wird dann die pseudo-oktaedrische Ligandensphäre komplettiert.

Die Untersuchung der Komplexe *rac*-4–*rac*-6 durch NMR-Spektroskopie und Röntgenstrukturanalyse zeigt einmal mehr^[20], daß die im Kristall „eingefrorene“ Konformation nicht unbedingt die Vorzugskonformation in Lösung sein muß und daß durch Unterstützung oder Behinderung (Kristall, Art des Lösungsmittels) von Wasserstoffbrücken-induzierter Selbstassoziation drastische Änderungen der Konformerenverteilung resultieren können. Für die Substrat-Cofaktor-Wechselwirkung in der Methyl-Coenzym-M-

Reduktase ergibt sich der interessante Aspekt, daß die Festigkeit der Bindung durch die An- und Abwesenheit eines sechsten Liganden am Nickel-Ion des Faktors 430 gesteuert sein könnte.

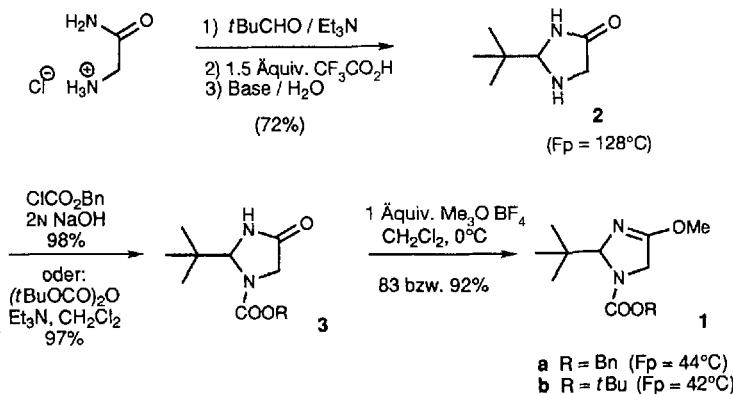
Eingegangen am 24. Juni 1993 [Z 6167]

- [1] J. Ellermann, R. Hedderich, R. Böcher, R. K. Thauer, *Eur. J. Biochem.* **1988**, *172*, 669–677.
- [2] a) G. Färber, W. Keller, C. Kratky, B. Jaun, A. Pfaltz, C. Spinner, A. Kobelt, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 697–716; b) A. Fässler, A. Kobelt, A. Pfaltz, A. Eschenmoser, C. Bladon, A. R. Battersby, R. K. Thauer, *ibid.* **1985**, *68*, 2287–2298.
- [3] a) S. Rospert, M. Voges, A. Berkessel, S. P. J. Albracht, R. K. Thauer, *Eur. J. Biochem.* **1992**, *210*, 101–107; b) S. Rospert, R. Böcher, S. P. J. Albracht, R. K. Thauer, *FEBS Lett.* **1991**, *291*, 371–375.
- [4] a) H. Dugas, *Bioorganic Chemistry*, 2. Aufl., Springer, Heidelberg, 1989; b) W. Kain, B. Schwederski, *Bioanorganische Chemie*, Teubner, Stuttgart, 1991.
- [5] A. Berkessel, *Bioorg. Chem.* **1991**, *19*, 101–115.
- [6] a) M. D. Hobday, T. D. Smith, *Coord. Chem. Rev.* **1972/1973**, *9*, 311–337; b) A. G. Manfredotti, C. Guastini, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1983**, *39*, 863–865.
- [7] Die Herstellung des Komplexes *rac*-4 sowie seine Kristallstrukturanalyse wurden bereits beschrieben [5, 8]. Über die Synthese der *N*-methylierten Nickelchelate *rac*-5 und -6 wird später berichtet werden. Im Gegensatz zu *rac*-4 [8] sind *rac*-5 und -6 nicht sauerstoffsensibel.
- [8] A. Berkessel, J. W. Bats, C. Schwarz, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 81–84; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 106–108.
- [9] Zur Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle von *rac*-5 erhielt man durch langsames Abdampfen des Lösungsmittels aus einer methanolischen Lösung des Komplexes bei Raumtemperatur. *rac*-5: $C_{24}H_{24}N_2O_2S\text{Ni}$, monoklin, Raumgruppe $P2_{1/n}$, $a = 8.577(8)$, $b = 9.936(8)$, $c = 24.66(3)$ Å, $\beta = 99.53(6)$ °, $V = 2073(4)$ Å³, $Z = 4$; $\rho_{\text{ber.}} = 1.484$ g cm⁻³; Siemens(Nicolet-Syntex)-R3m/V-Diffraktometer, Mo_{Kα}-Strahlung, 2θ -Bereich = 2–50°, 5119 gemessene Intensitäten, 3655 symmetrieeunabhängige Reflexe; keine Absorptionskorrektur; 2880 Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$ zur Strukturlösung und Verfeinerung verwendet [SHELX 76 (G. Sheldrick, Cambridge University, 1976), SHELXTL PLUS (G. Sheldrick, Universität Göttingen, 1988)]; $R = 0.038$, $R_w = 0.034$; Daten-Parameter-Verhältnis = 11.9:1, maximale Restelektronendichte 0.46 e Å⁻³. Alle Nicht-Wasserstoffatome wurden anisotrop verfeinert. Das Imin-H-Atom wurde gefunden und isotrop verfeinert. Die Positionen aller übrigen H-Atome wurden berechnet und die Temperaturfaktoren verfeinert.
- [10] Beispiele für Ni^{II}-Dihydrosalenkomplexe ohne Seitenkette: A. Böttcher, H. Elias, L. Müller, H. Paulus, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 635–637; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 623–625.
- [11] *rac*-6 kristallisiert als Konglomerat aus 6 und *ent*-6.
- [12] Zur Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle von 6 erhielt man durch langsames Abkühlen einer Lösung des Komplexes *rac*-6 in Essigester. 6: $C_{25}H_{26}N_2O_2S\text{Ni}$, hexagonal, Raumgruppe $P6_5$, $a = 21.35(2)$, $c = 10.124(1)$ Å, $V = 3996.9(7)$ Å³, $Z = 6$, $\mu = 1.91$ mm⁻¹; $\rho_{\text{ber.}} = 1.190$ g cm⁻³; Enraf-Nonius-CAD4-Diffraktometer, Cu_{Kα}-Strahlung, 2θ-Bereich = 2–120°, 3138 gemessene Intensitäten, 2802 symmetrieeunabhängige Reflexe; empirische Absorptionskorrektur basierend auf Ψ -Scans von neun ausgewählten Reflexen mit relativer Transmission 0.78–1.00; 2621 Reflexe mit $F > 3\sigma(F)$ zur Strukturlösung (Patterson-Methode) und Verfeinerung verwendet (SHELXTL-PLUS-Programmsystem), C-, N-, O-, S- und Ni-Atome anisotrop verfeinert, II-Atome durch Differenzelektronendichtebestimmung lokalisiert und mit einem „riding“-Modell verfeinert. Die absolute Konfiguration wurde bestimmt ($\eta = 1.1(1)$). $R = 0.051$ ($R_w = 0.065$, $\omega^{-1} = \sigma^2(F) + 0.0008 F^2$); Daten-Parameter-Verhältnis = 9.4:1, maximale Restelektronendichte 0.77 e Å⁻³. Weitere Einzelheiten zu den Kristallstrukturermittlungen von *rac*-5 und 6 können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-57467 bzw. CSD-56660, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- [13] Experimentelles: ROESY von *rac*-4: 150 ms Mischzeit; 3 kHz Spinlock, 1 kHz off-resonant eingestrahlt; Meßfrequenz bei 600 MHz. NOESY von *rac*-5, 6: Meßfrequenz bei 400 und 600 MHz, 150 ms, 200 ms Mischzeit, Integration über den gesamten positiven und negativen Bereich; 512 Experimente mit 16 Scans pro Inkrement und 1024 komplexen Punkten in t_2 , Zero-filling in beiden Dimensionen, Apodisation mit \cos^2 . Für die Integration der ROE-Spektren wurde eine off-Resonanz-Korrektur durchgeführt. Das HMBC-Spektrum wurde bei 600 MHz mit 128 Experimenten, acht Scans, durchgeführt. Die Kopplungskonstanten $^3J_{H\alpha H\beta 1,2}$ wurden aus auflösungsverbesserten 1D-Spektren bestimmt. Alle Messungen bei 300 K, *rac*-4 in CDCl₃, *rac*-5 und -6 in [D₆]DMSO. Lösungen von *rac*-4 wurden unter Sauerstoffausschluß präpariert.
- [14] a) K. G. R. Pachler, *Spectrochim. Acta* **1963**, *19*, 2085–2092; b) *ibid.* **1964**, *20*, 581–587.
- [15] a) M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2870–2871; b) V. F. Bystrov,

- Prog. NMR Spectrosc.* 1976, 10, 41–81; c) R. J. Abraham, K. A. McLauchlan, *J. Mol. Phys.* 1962, 5, 513–523.
- [16] Für *rac*-4 wurde im Kristall die „invertierte“ Konformation der Ethanobrücke mit pseudo-äquatorialem H_{ethan} (pro-S-H) gefunden (Abb. 2a). Die Annahme dieser Konformation der Ethanobrücke führt – bei quantitativ natürlich etwas abweichenden Abstandsdaten – eindeutig zum selben Ergebnis.
- [17] A. DeMarco, M. Llinas, K. Wüthrich, *Biopolymers* 1978, 17, 2727–2742.
- [18] J. Keeler, D. Neuhaus, J. Titman, *Chem. Phys. Lett.* 1988, 146, 545–548.
- [19] Die in reinem CDCl₃ beobachtete ¹H-NMR-Linienvorbreiterung des Ni^{II}-Komplexes *rac*-4 deutet auf beginnende Assoziation/oktaedrische Koordination auch in diesem wenig polaren Lösungsmittel hin.
- [20] a) H. Kessler, G. Zimmermann, H. Förster, J. Engel, G. Oepen, W. S. Sheldrick, *Angew. Chem.* 1981, 93, 1085–1086; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1981, 20, 1053–1054; b) H. Kessler, J. W. Bats, J. Lautz, A. Müller, *Liebigs Ann. Chem.* 1989, 913–928; c) N. B. Perry, J. W. Blunt, M. H. G. Munro, *Magn. Reson. Chem.* 1989, 27, 624–627; d) M. Billeter, A. D. Kline, W. Braun, R. Huber, K. Wüthrich, *J. Mol. Biol.* 1989, 206, 677–687; e) E. T. Baldwin, I. T. Weber, R. S. Charles, J.-C. Xuan, E. Appella, M. Yamada, K. Matsushima, B. F. P. Edwards, G. M. Clore, A. M. Gronenborn, A. Wlodawer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1991, 88, 502–506.

setzter Reagentien in sich vereinigen. Alle Vorversuche wurden zunächst mit racemischen Materialien durchgeführt.

Die Herstellung der Dihydroimidazole ist in Schema 1 skizziert: Aus käuflichem Glycinamid-Hydrochlorid erhält man^[4] das Imidazolidinon **2**, das nach Einführung der Schutzgruppe mit Meerwein-Salz O-alkyliert wird.

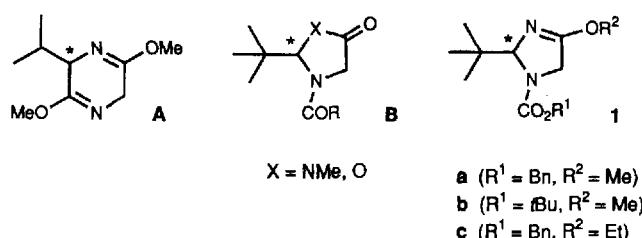


Schema 1. Herstellung der 2-*tert*-Butyl-4-methoxy-2,5-dihydroxyimidazol-1-carbonsäurebenzyl- und -*tert*-butylester **1a** bzw. **1b**.

(R)- und (S)-4-Alkoxy-2-*tert*-butyl-2,5-dihydroimidazol-1-carbonsäureester – neue chirale Glycinderivate für die Aminosäuresynthese **

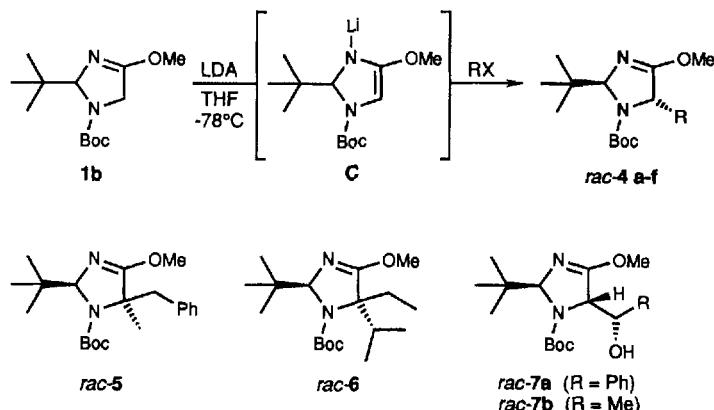
Von Stefan Blank und Dieter Seebach *

Für die Synthese nichtproteinogener α -Aminosäuren gibt es eine Reihe von chiralen Glycinderivaten mit elektrophiler, radikalischer oder nucleophiler Reaktivität. Fast alle enthalten einen chiralen Baustein, einen Hilfsstoff, der bei ihrer Herstellung eingeführt und nach Gebrauch wieder abgetrennt, zurückgewonnen, verworfen oder zerstört wird^[1]; als Prototyp dieser chiralen Glycinderivate sei der aus Valin zugängliche Schöllkopfsche „Bislactimether“ **A** genannt^[1, 2]. Ein andersartiger Zugang wird bei den heterocyclischen Glycinderivaten **B** gewählt^[1, 3], und zwar die Racematspaltung über die Bildung diastereoisomerer Salze oder die auf chiralen Säulen, mit Rückführung des nicht benötigten Enantiomers^[4]. Nachteilig sind hier die vor allem bei den Imidazolidinonen (aus **B**, X = NMe) notwendigen drastischen Hydrolysebedingungen zur Freisetzung der Aminosäuren^[3, 4].



Mit den (R)- und (S)-Alkoxydihydroimidazolcarbonsäureestern **1** stellen wir jetzt Verbindungen vor, die nach den bisherigen Erfahrungen bezüglich Zugänglichkeit des Edukts^[5], Stabilität, Reaktivität und Selektivität des Li-Derivats sowie Hydrolyserbarkeit alle Vorteile bisher einge-

Die mit dem Boc-geschützten Dihydroimidazol **1b** bisher durchgeführten Reaktionen sind in Schema 2 und in Tabelle 1 zusammengestellt. Das Enolat **C** des cyclischen Imi-



Schema 2. Umsetzungen des Glyciderivates **1b** mit Elektrophilen (es ist jeweils nur ein Enantiomer gezeigt). Die gelbe Lösung der Li-Verbindung **C** entfärbt sich titrationsartig nach Zugabe eines Äquivalents des Elektrophils. Boc = tert-Butoxycarbonyl. Spezifizierung der Verbindungen **4** in Tabelle 1.

dats wird mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) in THF bei -78 °C erzeugt und reagiert mit Alkyhalogeniden in guten Ausbeuten und so hohen Selektivitäten (>99:1), daß man im 300 MHz-¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts kein zweites Diastereoisomer entdeckt. Die *trans*-Konfiguration

Tabelle 1. Alkylierungen von **1b** mit Alkyhalogeniden. Laut NMR-Analyse wird nur ein Diastereoisomer gebildet. Die angegebenen Ausbeuten (in %) beziehen sich auf chromatographisch gereinigte (SiO₂, Pentan/Ether) Proben.

Prod.	RX	Ausb.	Prod.	RX	Ausb.
4a	CH ₃ I	99	4e	PhCH ₂ Br	81
4b	CH ₃ CH ₂ I	92	4f	O ₂ NC ₆ H ₄ CH ₂ Br	30
4c	H ₂ C=CHCH ₂ Br	93	5 [a]	CH ₃ I	98
4d	(CH ₃) ₂ CHI	92	6 [b]	(CH ₃) ₂ CHI	62

[a] Hergestellt aus **4e**. [b] Hergestellt aus **4b**.