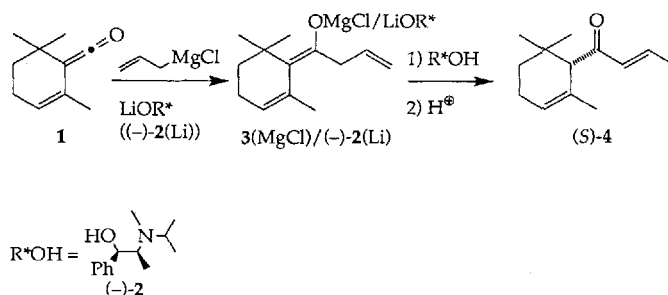


- 2859; g) A. M. Mueting, P. D. Boyle, R. Wagner, L. H. Pignolet, *ibid.* **1988**, 27, 271–279; h) C. Bianchini, A. Meli, *ibid.* **1987**, 26, 4268–4271.
- [7] a) M. B. Power, A. R. Barron, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1315–1317; b) M. B. Power, J. W. Ziller, A. N. Tyler, A. R. Barron, *Organometallics* **1992**, 11, 1055–1063, zit. Lit.
- [8] R. Han, G. Parkin, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 748–757.
- [9] Siehe beispielsweise a) J. Allhouse, B. B. Kaul, M. Rakowski DuBois, *Organometallics* **1994**, 13, 28–36, zit. Lit.; b) M. K. Cooper, P. A. Duckworth, K. Henrick, M. McPartlin, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1981**, 2357–2364; c) R. A. Fischer, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **1987**, 330, 365–376.
- [10] Siehe beispielsweise U. Kölle, A. Hörnig, U. Englert, *J. Organomet. Chem.* **1992**, 438, 309–317; J. Amarasekera, T. Rauchfuss, *Inorg. Chem.* **1989**, 28, 3875–3883, zit. Lit.; A. Shaver, P.-Y. Plouffe, P. Bird, E. Livingstone, *ibid.* **1990**, 29, 1826–1832, zit. Lit.
- [11] Siehe beispielsweise A. Shaver, J. M. McCall, *Organometallics* **1984**, 3, 1823–1829; Y. Ozawa, A. Vazquez de Miguel, K. Isobe, *J. Organomet. Chem.* **1992**, 433, 183–188.
- [12] W. Beck, W. Danzer, R. Höfer, *Angew. Chem.* **1973**, 85, 87–88; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, 12, 77–78; M. Herberhold, G. Süß, *J. Chem. Res. Synop.* **1973**, 246; *J. Chem. Res. Miniprint* **1973**, 2720–2743.
- [13] Siehe beispielsweise K. Osakada, T. Yamamoto, A. Yamamoto, A. Takenaka, Y. Sasada, *Inorg. Chim. Acta* **1985**, 105, L9–L10; C. Bianchini, C. Mealli, A. Meli, M. Sabat, *Inorg. Chem.* **1986**, 25, 4617–4618.
- [14] J. Vicente, M. T. Chicote, I. Saura-Llamas, M. C. Lagunas, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 915–916.
- [15] Siehe beispielsweise M. Schmidt, G. G. Hoffmann, *J. Organomet. Chem.* **1977**, 124, C5–C8; A. M. Mueting, P. Boyle, L. H. Pignolet, *Inorg. Chem.* **1977**, 23, 44–48.
- [16] Siehe beispielsweise R. Graves, J. M. Homan, G. L. Morgan, *Inorg. Chem.* **1970**, 9, 1592–1593; H. E. Brynza, L. K. Fong, R. A. Pacciello, W. Tam, J. E. Bercaw, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1444–1456.
- [17] Siehe beispielsweise E. Königer-Ahlborn, H. Schulze, A. Müller, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1977**, 428, 5–15.
- [18] Siehe beispielsweise K. Osakada, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *Inorg. Chim. Acta* **1984**, 90, L5–L6.
- [19] Siehe beispielsweise R. G. W. Gingerich, R. Angelici, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 5604–5608.
- [20] Siehe beispielsweise F. Cecconi, P. Innocenti, S. Midollini, S. Moneti, A. Vacca, J. A. Ramirez, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1991**, 1129–1134.
- [21] Siehe beispielsweise F. J. Garcia Alonso, M. Garcia Sanz, V. Riera, S. Garcia Granda, E. Perez Garreño, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1992**, 545–548.
- [22] Siehe beispielsweise M. Rakowski DuBois, M. C. VanDerveer, D. L. DuBois, R. C. Haltiwanger, W. K. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7456–7461.
- [23] Siehe beispielsweise D. Seyferth, G. B. Womack, R. S. Henderson, M. Cowie, B. W. Hames, *Organometallics* **1982**, 1, 125–133.
- [24] J. Vicente, M. T. Chicote, M. C. Lagunas, *Inorg. Chem.* **1993**, 32, 3748, zit. Lit.; R. Usón, J. Vicente, M. T. Chicote, *J. Organomet. Chem.* **1981**, 209, 271–279, zit. Lit.; J. Vicente, M. D. Bermúdez, M. P. Carrillo, P. G. Jones, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1992**, 1975–1980, zit. Lit.
- [25] Kristalldaten für $[(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{N}]\text{I} \cdot \text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{AuNP}_2\text{S}_2$, monoklin, $P2_1/n$, $a = 2511.9(9)$, $b = 992.9(4)$, $c = 2679.2(9)$ pm, $\beta = 94.42(3)^\circ$, $V = 6.662(4)$ nm³, $Z = 8$, $\mu = 4.7$ mm⁻¹, $T = -100^\circ\text{C}$. Eine farblose Nadel (ca. $0.8 \times 0.15 \times 0.1$ mm) wurde in Inertöl (Typ RS3000, Riedel de Haën) montiert. Auf einem Siemens-R3-Diffraktometer mit LT-2-Tiefteperaturzusatz wurden 11994 Intensitäten gemessen, von denen 11489 unabhängig waren (MoK_α -Strahlung, $2\theta_{\text{max}} = 50^\circ$, Absorptionskorrektur mit ψ -Scans). Die Struktur wurde mit der Schweratommethode gelöst und anisotrop gegen F^2 verfeinert (Programm SHELXL-93, G. M. Sheldrick, Universität Göttingen). H-Atome wurden mit einem Riding-Modell berücksichtigt; die H-Atome des Anions konnten jedoch selbst nach einer Hochwinkelverfeinerung nicht gefunden werden. Der endgültige $wR(F^2)$ -Wert betrug 0.117, mit konventionellem $R(F)$ 0.057, für 757 Parameter und 762 Restriktionen. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-401041 angefordert werden.
- [26] P. A. Bates, J. M. Waters, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1985**, 41, 862–5.
- [27] Anmerkung bei der Korrektur (3.8.1994): Zufälligerweise haben wir neulich das Salz $[(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{N}][\text{AuCl}_2] \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ als Nebenprodukt einer anderen Reaktion erhalten; die Verbindung kristallisiert in der Raumgruppe $P2_1/c$ mit $a = 921.89(10)$, $b = 2381.5(2)$, $c = 1654.35(14)$ pm, $\beta = 102.551(8)^\circ$ bei -100°C (P. G. Jones, *Z. Kristallogr.*, eingereicht).

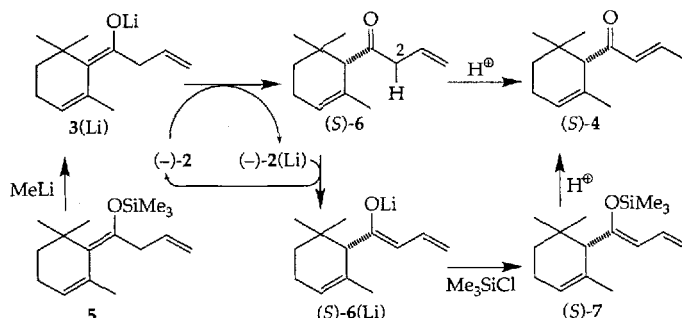
Katalytische enantioselektive Protonierung von Enolaten

Charles Fehr* und José Galindo

1988 haben wir die effiziente Synthese von enantiomerenreinem (*S*)- α -Damascon (*S*)-**4** durch Grignard-Addition von Allylmagnesiumchlorid an das Keten **1** und anschließende enantioselektive Protonierung^[1–7] des gemischten Li/Mg-Enolatkomplexes **3**(MgCl)/(*–*)-**2**(Li) (*E/Z* ca. 9/1^[8a]) mit (*–*)-*N*-Isopropylpiperidin (*–*)-**2** beschrieben (80–84% *ee* (84% Ausbeute), 99% *ee* nach Kristallisation (55% Ausbeute))^[1]. Mit dem analogen magnesiumfreien Lithiumkomplex **3**(Li)/(*–*)-**2**(Li) wurde (*S*)-**4** mit nur 65% *ee* sowie mit den lithiumfreien Magnesiumenolaten **3**(MgCl) und **3**(MgCl)/(*–*)-**2**(MgCl) mit weniger als 20% *ee* erhalten.



Wir haben neuerdings festgestellt, daß die Protonierung des aus dem Silylenolether **5**^[8b] (*E/Z* ca. 98/2^[8a]) hergestellten ligandfreien Enolats **3**(Li) mit (*–*)-**2** das Keten (*S*)-**4** mit hervorragender Enantioselektivität von 95% *ee*^[9, 10] liefert (Schema 1). Nur bei niedrigen Umsätzen ist **3**(Li) ligandfrei und liegt



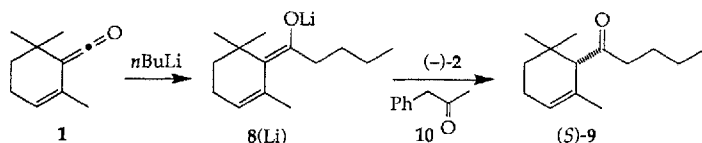
Schema 1. Autokatalytische enantioselektive Protonierung von **3**(Li).

als Hauptkomponente vor, da bei der Protonierung ein Äquivalent (*–*)-**2**(Li) freigesetzt wird. Um zu prüfen, ob die Protonierung des Enolats bei niedrigem Umsatz enantioselektiver ist, wurde **3**(Li) mit 0.5 Äquivalenten (*–*)-**2** umgesetzt (-60°C , 2 min) und die Reaktion mit Me_3SiCl (2 Äquiv.) gestoppt ($-60 \rightarrow 20^\circ\text{C}$, 30 min). Zu unserer Überraschung wurde nicht **5** gebildet, sondern **3**(Li) vollständig zum Keten (*S*)-**6** (94% *ee*) und zum Silylenolether (*S*)-**7** in etwa gleichen Mengen umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 99/1) wurde nahezu enantiomerenreines (*S*)-**7**

[*] Dr. C. Fehr, J. Galindo
Firmenich SA, Forschungslaboratorien
Postfach 239, CH-1211 Genf 8 (Schweiz)
Telefax: Int. + 22/780-3436

isoliert ($[\alpha]_D^{20} = -339$ ($c = 0.04$ in CHCl_3), 94% *ee*^[9]). Diese enantioselektive Protonierung ist also katalytisch und darüber hinaus autokatalytisch, da die Zwischenstufe (S)-6 mit dem aciden Proton C(2)-H das chirale Lithiumalkoxid (–)-2(Li) protoniert^[11] (Schema 1). Wurde 3(Li) mit 0.3 Äquivalenten (–)-2 protoniert (–60 °C, 10 min) und das intermediäre Enolat (S)-6(Li) mit 5proz. wäßriger HCl hydrolysiert, wurden (S)-6 sowie (S)-4 in 86% Gesamtausbeute und mit 93% *ee* ausgehend von 5 erhalten^[12]. Dies ist wohl der eleganteste Zugang zu dem wertvollen Duftstoff (S)- α -Damascon (S)-4^[13].

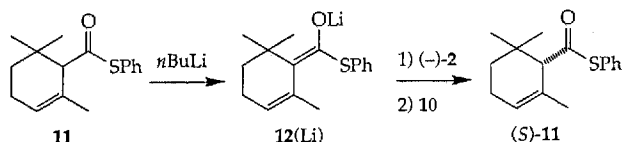
Wir untersuchten daraufhin die enantioselektive Protonierung des Enolats 8(Li), das in situ aus dem Keten 1 und *n*BuLi (1 Äquiv.; THF, –100 → –70 °C) hergestellt wurde (*E/Z* \geq 97/3)^[8a]. Mit 1.1 Äquivalenten (–)-2 (–70 °C, 2 min; –70 → –5 °C, 10 min) wurde (S)-9^[14] mit 96% *ee* in 90% Ausbeute erhalten^[10] (Schema 2). Mit 0.5 Äquivalenten (–)-2 war die



Schema 2. Enantioselective Protonierung von 8(Li) mit (–)-2.

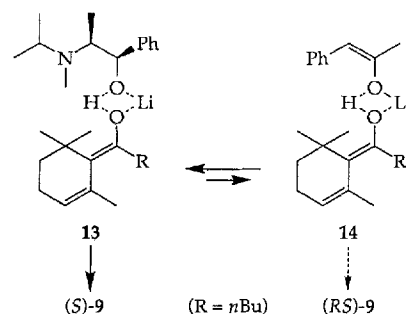
Protonierung unvollständig und gab nach Silylierung und Hydrolyse (S)-9 mit 55% *ee*. Es liegt hier keine Autokatalyse vor, da die C(2)-H-Acidität von 9 niedriger ist als die von 6. Daraufhin prüften wir Kombinationen von katalytischen Mengen (–)-2 mit externen achiralen und racemischen Protonendonoren. CH-, OH- und SH-acide Verbindungen, die um mehrere Größenordnungen acider als 6 oder 9 am stereogenen Zentrum sind, wurden dabei erfolgreich eingesetzt^[15]. Beispielsweise liefert die katalytische enantioselective Protonierung von 8(Li) mit 0.2 Äquivalenten (–)-2 bei anschließender Zugabe von 0.85 Äquivalenten Phenyl-2-propanon 10 das Keten (S)-9 mit 94% *ee* in 94% Ausbeute^[16], und mit 0.1 statt 0.2 Äquivalenten (–)-2 wurde ein Enantiomerenüberschuß von 85% *ee* erhalten.

Auch das Thiolesterenolat 12(Li) konnten wir enantioselectiv protonieren^[2, 3]. Die erste enantioselective Protonierung eines Enolats mit unterstöchiometrischen Mengen eines chiralen Protonendonors haben wir in einem Patent beschrieben^[3]. Der racemische Thiolester 11 wurde dabei mit *n*BuLi (1.5 Äquiv.) in THF/Hexan bei –100 °C zum Enolat 12(Li) deprotoniert, das mit (–)-2 (0.5 Äquiv.) und dann durch langsame Zugabe von 10 (1.55 Äquiv.) in THF (40 min) sowie Rühren bei –100 °C (75 min) und langsame Aufwärmen auf –10 °C (25 min) zu (S)-11 mit $\geq 98\%$ *ee* in 81% Ausbeute umgesetzt wurde. Durch Verringerung der Menge an (–)-2 von 2^[2a] auf 0.5 Äquivalente sank also die Enantioselectivität um weniger als 1%^[17].



Als Mechanismus^[2] schlagen wir vor, daß ein starrer, Übergangszustands-ähnlicher Komplex 13, ein chirales Enol/Enolat-Hybrid (vereinfachte Darstellung)^[18], unmittelbar vor der irreversiblen, stereokontrollierten C-Protonierung gebildet wird. Der Komplex 13 ($R = n\text{Bu}$) entsteht durch Protonierung des chiralen Enolatkomplexes 8(Li)/(–)-2(Li) durch 10^[18]. Aller-

dings kann auch das Enolat 8(Li) durch 10 unter Bildung des achiralen Komplexes 14 (oder des Enols) O-protoniert werden^[19]. Wenn die Reaktion von 14 zu (RS)-9 wesentlich langsamer als die von 13 zu (S)-9 ist, kann der achirale Komplex 14 (oder das Enol) rasch in den chiralen Komplex 13 umgewandelt werden, so daß eine enantioselective Protonierung gewährleistet wird. Vermutlich spielt dabei das Stickstoffatom in (–)-2 eine entscheidende Rolle und beschleunigt diesen Protonentransfer.



mer als die von 13 zu (S)-9 ist, kann der achirale Komplex 14 (oder das Enol) rasch in den chiralen Komplex 13 umgewandelt werden, so daß eine enantioselective Protonierung gewährleistet wird. Vermutlich spielt dabei das Stickstoffatom in (–)-2 eine entscheidende Rolle und beschleunigt diesen Protonentransfer.

Experimentelles

(S)-9: Eine Lösung von 1 (1.0 g, 6.66 mmol) in THF (20 mL) wurde auf –100 °C abgekühlt (Et_2O , flüssiger Stickstoff) und mit 1.5 M *n*BuLi in Hexan (4.6 mL, 6.66 mmol) versetzt. Die Temperatur wurde langsam auf –70 °C (30 min) erhöht. Dann wurde (–)-2 (0.275 mg, 1.33 mmol) in THF (3 mL) in 1 min (–70 → –60 °C) und tropfenweise 10 (0.76 g, 5.70 mmol) in THF (5 mL) in 8 min zugefügt. Die Mischung wurde in 30 min auf –5 °C gebracht, dann in gerührte 5proz. wäßrige HCl gegeben und anschließend mit Et_2O ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde mit H_2O , mit gesättigter NaHCO_3 - und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen sowie über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen und der Rückstand zweimal destilliert (Kugelrohrdestillation, 40–70 °C, 0.05 Torr). Es wurden zwei Fraktionen erhalten: (S)-9 + 10 (1.41 g, davon 850 mg (S)-9) und reines (S)-9 (450 mg, $[\alpha]_D^{20} = -449$ ($c = 0.03$ in CHCl_3), 94% *ee*)^[9]. Ausbeute: 94%. Aus der alkalisch eingestellten wäßrigen Phase wurde (–)-2 quantitativ isoliert [1–3].

Eingegangen am 20. Mai 1994 [Z 6959]

- [1] C. Fehr, J. Galindo, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6909; C. Fehr, O. Guntern, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 1023.
- [2] a) C. Fehr, I. Stempf, J. Galindo, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1091; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1042; b) *ibid.* **1993**, *105*, 1093 bzw. **1993**, *32*, 1044; c) C. Fehr, *Chimia* **1991**, *45*, 253.
- [3] C. Fehr, I. Stempf, J. Galindo (Firmenich SA), EP-B 593917 (13. Oktober 1992).
- [4] E. Vedejs, N. Lee, S. T. Sakata, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2175; A. Yanagisawa, T. Kuribayashi, T. Kikuchi, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 129; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 107; K. Fujii, K. Tanaka, H. Miyamoto, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 247; T. Haubenreich, S. Hünig, H.-J. Schulz, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 443; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 398; Y. Tatsuhiro, K. Koga, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 35; S. Takeuchi, N. Miyoshi, Y. Ohgo, *Chem. Lett.* **1992**, 551; S. Takeuchi, N. Miyoshi, H. Hirata, H. Hayashida, Y. Ohgo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 2001; E. Vedejs, N. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5483; K. Matsumoto, H. Ohta, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4729; A. Kumar, R. V. Salunkhe, R. A. Rane, S. Y. Dike, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 485; D. Potin, K. Williams, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1485; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1420; L. Duhamel, P. Duhamel, S. Fouquai, J. Eddine, O. Peschard, J.-C. Plaquevent, A. Ravard, R. Solliard, J.-Y. Valnot, H. Vincens, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5495; U. Gerlach, S. Hünig, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1313; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1283; L. Duhamel, J.-C. Plaquevent, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7415; Übersichten: H. Waldmann, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1991**, *39*, 413; L. Duhamel, P. Duhamel, J.-C. Launay, J.-C. Plaquevent, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1984**, II-421; Lit. [2c]
- [5] Enantioselective Keto-Enol-Tautomerisierung: L. Duhamel, J.-C. Launay, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4209.
- [6] Katalytische, enantioselective Tautomerisierung photochemisch erzeugter Enole: F. Hénin, A. M'Bongou-M'Passi, J. Muzart, J.-P. Pète, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2849, zit. Lit.

- [7] Enzym- oder Antikörper-katalysierte enantioselektive C-Protonierung von Enolen: J.-L. Reymond, K. D. Janda, R. A. Lerner, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2257; K. Matsumoto, S. Tsutsumi, T. Ihori, H. Ohta, *ibid.* **1990**, *112*, 9614.
- [8] a) Die *E/Z*-Verhältnisse wurden durch Nuclear-Overhauser-Enhancement (NOE)-Experimente an den entsprechenden Silylthern bestimmt. b) **5** wurde durch fraktionierende Destillation (Sdp. 80 °C bei 2 Torr) erhalten.
- [9] Gaschromatographisch mit einer permethylierten β -Cyclodextrin/OV-1701-Säule oder mit einer Megadex-Säule bestimmt (Megadex Capillary Columns Laboratory, Legnano, Italien).
- [10] Mit (*Z*)-freiem Enolat sollte sich ein Enantiomerenüberschuß von $\geq 98\%$ *ee* ergeben (Untersuchungen dazu werden zur Zeit durchgeführt).
- [11] In einem Kontrollversuch protonierte (*S*)-**6** ohne Zusatz von (*-*)-**2** das Enolat **3**(Li) nicht enantioselektiv.
- [12] Wird die Menge an (*-*)-**2** darüber hinaus verringert, ist die Reaktion langsamer und weniger selektiv.
- [13] Andere Synthesen: K. Mori, M. Amaike, M. Itou, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1871; Lit. [1]; Lit. [2a].
- [14] $[\alpha]_D^{20} = -454$ ($c = 0.04$ in CHCl_3). Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration wurde (*S*)-**9** aus (*S*)- α -Cyclogeraniumsäure [**2a**] hergestellt, indem diese mit $(\text{COCl})_2$ in das Säurechlorid überführt (CH_2Cl_2 , 0 \rightarrow 20 °C) und mit *n*BuLi alkyliert wurde (THF, -78 °C).
- [15] **8**(Li), aus **1** und *n*BuLi bei -78 °C erhalten, wurde bei -50 °C mit (*-*)-**2** (0.5 Äquiv.) und anschließend mit einem achiralen oder racemischen Protonendonator (0.5 Äquiv.) umgesetzt: (\pm)-**6** ($\rightarrow 94\%$ *ee*), Phenyl-2-propanon **10** ($\rightarrow 94\%$ *ee*), (\pm)-Ethyl-2-acetyl-4-methyl-4-pentenoat ($\rightarrow 93\%$ *ee*), Ethylacetacetat ($\rightarrow 90\%$ *ee*), Thiophenol ($\rightarrow 90\%$ *ee*), 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol ($\rightarrow 90\%$ *ee*), H_2O ($\rightarrow 90\%$ *ee*), Pivalensäure ($\rightarrow 90\%$ *ee*), Essigsäure ($\rightarrow 85\%$ *ee*).
- [16] Analog gab das leicht zugängliche (*+*)-**2** das Isomer (*R*)-**9** mit 94% *ee*.
- [17] Mit 0.2 Äquivalenten (*-*)-**2** wurde (*S*)-**11** mit 81% *ee* erhalten.
- [18] Möglicherweise sind diese Komplexe zusätzlich mit chiralen oder achiralen Liganden aggregiert, siehe Lit. [2c].
- [19] Wurde eine äquimolare Mischung aus **10** und **8**(Li) bei -50 °C 15 min gerührt und dann mit Me_3SiCl versetzt, wurde nur der Silylther (*Z*)-1-Phenyl-2-trimethylsilyloxy-1-propen isoliert. Die katalytische enantioselektive Protonierung von **8**(Li) mit anschließender Silylierung liefert den gleichen (*Z*)-Silylenolether. Ein Mechanismus, bei dem ein Proton zwischen (*-*)-**2**(Li) und **10** ausgetauscht wird, ist weniger wahrscheinlich, da, wie vorläufige Untersuchungen ergaben, diese Protonübertragungen langsam und unselektiv sind (*E/Z*-Gemische nach Silylierung).

Bei diesen Enzymen konnte nur in der 4-Hydroxyphenylpyruvat(HPP)-Dioxygenase^[2, 3] von *Pseudomonas* ein Ligand des Eisenzentralatoms identifiziert werden: Das isolierte Enzym ist blau ($\lambda_{\text{max}} = 595 \text{ nm}$, $\epsilon = 2600 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)^[4], was nach Resonanz-Raman-Untersuchungen auf einen Tyr $\rightarrow \text{Fe}^{\text{III}}$ -Charge-Transfer-Übergang zurückzuführen ist^[5]. Die niedrige Energie dieses Übergangs deutet darauf hin, daß sich nur ein Tyrosinmolekül in der Koordinationssphäre des Eisenatoms befindet. Des weiteren wurden die Aminosäuresequenzen dieses Enzyms und anderer Enzyme dieser Klasse verglichen, wonach auch Histidineinheiten das Eisenatom koordinieren sollten^[6].

Wir haben bereits über die Eigenschaften der Benzoylformiato-Komplexe **1** und **2** berichtet, die Modellverbindungen für



diese Enzyme sind und in denen das Eisenatom von mehreren Pyridinresten umgeben ist^[7]. Diese Komplexe reagieren zwar mit Sauerstoff und die gebundene α -Ketosäure wird quantitativ decarboxyliert, allerdings wird dafür ein Zeitraum zwischen zwei Tagen und einer Woche benötigt. Mit Blick auf die bewiesene Koordination des Eisenatoms durch einen Tyrosinrest in der HPP-Dioxygenase berichten wir nun über den Einfluß eines Phenolatoliganden in entsprechenden Enzymmodellen.

Der phenolathaltige vierzählige Ligand H-Me₂hdp^[8] reagiert mit NET_3 , Na(bf) und $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ in MeOH zum Komplex **3**, von dem orangefarbene prismatische Kristalle durch Umkristallisieren aus MeOH/Et₂O erhalten wurden. Die Kristallstrukturanalyse^[9] (Abb. 1) ergab für **3** die Struktur $[\text{Fe}_2(\text{Me}_2\text{hdp})_2(\text{bf})](\text{ClO}_4)$, in der die beiden Fe^{II} -Atome von zwei Phenolateinheiten und der Carboxylatgruppe des bf-Liganden verbrückt werden. Durch das Zentrum des $[\text{Fe}_2(\text{OR})_2]$ -

Ein Modell für α -Ketosäure-abhängige Nicht-Häm-Eisenenzyme: Struktur und Reaktivität von $[\text{Fe}_2^{\text{II}}(\text{Me}_2\text{hdp})_2(\text{bf})](\text{ClO}_4)^{**}$

Yu-Min Chiou und Lawrence Que, Jr.*

α -Ketosäure-abhängige, eisenhaltige Enzyme, die nicht der Häm-Gruppe angehören^[1], katalysieren eine Reihe metabolischer Reaktionen, bei denen nichtaktivierte C-H-Bindungen unter oxidativer Decarboxylierung des Cofaktors funktionalisiert werden. Allgemein läßt sich diese Umsetzung eines Substrates A durch Gleichung (a) beschreiben.

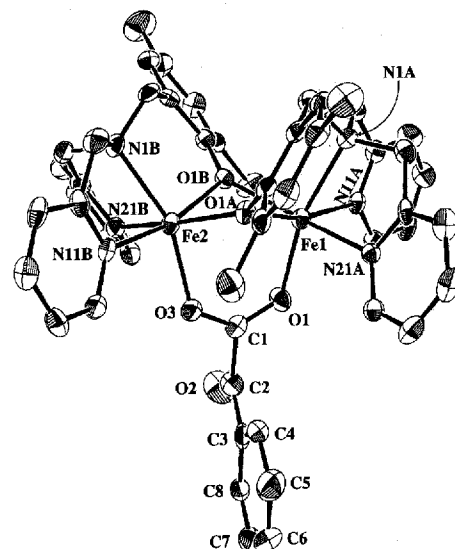
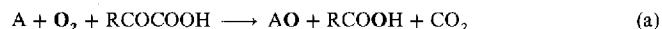


Abb. 1. ORTEP-Darstellung des $[\text{Fe}_2^{\text{II}}(\text{Me}_2\text{hdp})_2(\text{bf})]^+$ -Ions von **3**. Ellipsoide für eine Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50%. Zur besseren Übersicht wurden die Wasserstoffatome nicht abgebildet. Ausgewählte Abstände [Å] und Winkel [°]: Fe1-O1 2.104(6), Fe1-O1A 2.055(5), Fe1-O1B 2.205(5), Fe1-N1A 2.208(7), Fe1-N11A 2.163(7), Fe1-N21A 2.189(7), Fe2-O3 2.098(6), Fe2-O1A 2.140(5), Fe2-O1B 2.045(5), Fe2-N1B 2.211(6), Fe2-N11B 2.174(7), Fe2-N21B 2.200(7), Fe1...Fe2 3.049(2); Fe1-O1A-Fe2 93.2(2), Fe1-O1B-Fe2 91.6(2), O1A-Fe1-O1B 76.3(2), O1A-Fe2-O1B 78.0(2), O1-C1-C2-O2 83(1).

Bausteins geht eine zweizählige Pseudo-Symmetrieachse. Jedes Eisenatom ist durch die Me₂hdp- und den bf-Liganden in einer nahezu oktaedrischen Anordnung sechsfach koordiniert. Der

[*] Prof. L. Que, Jr., Y.-M. Chiou
Department of Chemistry, University of Minnesota
Minneapolis, MN 55455 (USA)
Telefax: Int. + 612/626-7541

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (GM-33162) gefördert. Wir danken Prof. Doyle Britton für seine Expertise bei den Kristallstrukturuntersuchungen. – Verwendete Abkürzungen: CI-MS = Chemische Ionisations-Massenspektrometrie, FAB-MS = Fast-Atom-Bombardment-Massenspektrometrie, bf = Benzoylformiat, hdp = 2-[[Bis(2-pyridylmethyl)amino]methyl]phenolat, HPP = 4-Hydroxyphenylpyruvat, Me₂hdp = 2-[[Bis(2-pyridylmethyl)amino]methyl]-4,6-dimethylphenolat, 6tla = Tris(6-methyl-2-pyridylmethyl)amin, tpa = Tris(2-pyridylmethyl)amin.