

Experimentelles

Die Polyprenylpyrophosphate wurden aus den entsprechenden Polyprenylalkoholen oder -halogeniden [31] nach der Methode von Poulter et al. [32] erhalten. Geranylphosphat lässt sich analog der Vorschrift für Pyrophosphate synthetisieren.

Enzymassay: 100 nmol eines Benzoesäurederivates (Referenz: PHB), 100 nmol Polyprenylpyrophosphat (Referenz: GPP), 50 µmol MgCl₂ (Mg²⁺ als Cofaktor) in 50 µL TRIS-Puffer (50 mM TRIS-HCl; pH = 7.5) und 50 µL Enzymsuspension (ca. 25 pkat) werden 60 min bei 37 °C inkubiert. Die Reaktion wird durch Zugabe von 2 µL Ameisensäure gestoppt und die Reaktionsmischung mit 500 µL 4-Ethylbenzoesäure(PEB)-Lösung (100 µM in Ethylacetat; interner Standard) ausgeschüttelt. Nach der Phasentrennung (ggf. zentrifugieren) werden 450 µL der organischen Phase entnommen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 60 µL Methanol aufgenommen und HPL-chromatographisch analysiert (20 µL Lösung, Säule 250 × 4 mm, RP-18 (7 µm), 100 bar, Detektion bei 240 nm (λ_{max} PEB) oder 254 nm). Die geranylierten Substanzen weisen die 2.5- bis 4-fache Retentionszeit des jeweiligen Arens (Elutionsmittel A: Methanol/Wasser/Ameisensäure 750/245/5, isokratisch), geranylgeranylierte Verbindungen die 6- bis 7-fache Retentionszeit auf (Elutionsmittel A (2 min), dann Gradientenelution (13 min) → Elutionsmittel B: Methanol/Isopropanol/Ameisensäure 800/195/5). PEB eluiert zwischen dem Edukt und dem Produkt. Die UV-Spektren der prenylierten Benzoesäuren zeigen einen bathochromen Shift von 5–10 nm für die K-Bande ($\pi \rightarrow \pi^*$) des Arens.

Eingegangen am 15. Februar 1996 [Z 8826]

Stichworte: Alkylierungen · Enzymkatalyse · Prenylierungen

- [1] a) *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis – A Comprehensive Handbook*, Vol. 1 (Hrsg.: K. Drauz, H. Waldmann), VCH, Weinheim, 1995; b) Lit. [1 a], S. 165–504; c) *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis – A Comprehensive Handbook*, Vol. 2 (Hrsg.: K. Drauz, H. Waldmann), VCH, Weinheim, 1995, S. 547–593; d) C.-H. Wong, G. M. Whitesides, *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*, Pergamon, Oxford, 1994; e) *Enzyme Chemistry – Impact and Applications*, 2. Aufl. (Hrsg.: C. J. Suckling), Chapman and Hall, London, 1990.
- [2] H. Waldmann, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 1991, 39, 1408–1414.
- [3] F. Effenberger, *Angew. Chem.* 1994, 106, 1609–1619; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1994, 33, 1555–1565.
- [4] W.-D. Fessner, G. Sinerius, *Angew. Chem.* 1994, 106, 217–220; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1994, 33, 209–212.
- [5] Ähnlich ist lediglich die enzymatische Synthese von 4-Methyldihomofarnesol: T. Koyama, K. Ogura, F. C. Baker, G. C. Jamieson, D. A. Schooley, *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 2853–2854; Lit. [1 c, d].
- [6] K. Momose, H. Rudney, *J. Biol. Chem.* 1972, 247, 3930–3940.
- [7] G. Wu, H. D. Williams, F. Gibson, R. K. Poole, *J. Gen. Microbiol.* 1993, 139, 1795–1805.
- [8] Y. Yamaga, K. Nakanishi, H. Fukui, M. Tabata, *Phytochemistry* 1993, 32, 633–636.
- [9] R. E. Olson, H. Rudney, *Vitam. Horm. (NY)* 1983, 40, 1–43.
- [10] R. E. Beyer, K. Nordenbrand, L. Ernster, *Chem. Scr.* 1987, 27, 145–153; G. W. Burton, K. U. Ingold, *Acc. Chem. Res.* 1986, 19, 194–201; S. Kasperek in *Vitamin E: A Comprehensive Treatise*, Vol. 1 (Hrsg.: L. J. Machlin), Marcel Dekker, New York, 1980, S. 7–65.
- [11] M. Melzer, Dissertation, Universität Tübingen, 1995.
- [12] M. Hayashi, *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1977, 73, 193–203 [Chem. Abstr. 1978, 88, 44863e]; L. Heide, M. Tabata, *Phytochemistry* 1987, 26, 1645–1650, 1651–1655.
- [13] H. Laatsch, *Angew. Chem.* 1994, 104, 438–440, 1865; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1994, 33, 422–424, 1668.
- [14] E. Jägers, W. Steglich, *Angew. Chem.* 1981, 93, 1105; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1981, 20, 1016; W. Steglich, F. Esser, I. Pils, *Z. Naturforsch. B* 1971, 26, 336–338; D. Brewer, W. C. Jen, G. A. Jones, A. Tayler, *Can. J. Microbiol.* 1984, 30, 1068–1072; P. C. Beaumont, R. L. Edwards, *J. Chem. Soc. C* 1971, 2582–2585; K. Minami, K. Asawa, M. Sawada, *Tetrahedron Lett.* 1968, 5067–5070.
- [15] J. Miersch, *Biochem. Physiol. Pflanz.* 1986, 181, 405–410.
- [16] H. Besl, H.-J. Hecht, P. Luger, V. Pasupathy, W. Steglich, *Chem. Ber.* 1975, 108, 3675–3691; H. Schwarz, V. Pasupathy, W. Steglich, *Org. Mass Spectrom.* 1976, 11, 472–478; R. F. C. Brown, A. J. Robinson, *Aust. J. Chem.* 1995, 48, 515–529.
- [17] J. Beyer, Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München, 1995; W. Steglich, J. Beyer, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [18] R. R. Goewert, J. Sippel, M. F. Grimm, R. E. Olson, *Biochemistry* 1981, 20, 5611–5616; R. R. Goewert, J. Sippel, R. E. Olson, *ibid.* 1981, 20, 4217–4223.
- [19] a) G. Cimino, S. De Stefano, L. Minale, *Experientia* 1972, 28, 1401–1402; b) W. Kramp, F. Bohlmann, *Liebigs Ann. Chem.* 1986, 226–233.
- [20] I. G. Young, R. A. Leppik, J. A. Hamilton, F. Gibson, *J. Bacteriol.* 1972, 110, 18–25 [Chem. Abstr. 1972, 76, 138015j].
- [21] I. G. Young, P. Stroobant, C. G. Macdonald, F. Gibson, *J. Bacteriol.* 1973, 114, 42–52 [Chem. Abstr. 1973, 79, 2615j].
- [22] G. D. Daves, Jr., R. F. Muraca, J. S. Whittick, P. Friis, K. Folkers, *Biochemistry* 1967, 6, 2861–2866.

- [23] L. Heide, M. Melzer, M. Siebert, A. Bechthold, J. Schröder, K. Severin, *J. Bacteriol.* 1993, 175, 5728–5729; M. Melzer, M. Siebert, A. Bechthold, L. Heide, *Planta Med.* 1992, 58, A596.
- [24] M. Melzer, L. Heide, *Biochim. Biophys. Acta* 1994, 1212, 93–102.
- [25] Durch Insertion in ein Multicopy-Plasmid, welches zur Selektion über ein Ampicillinresistenzgen verfügt, und Übertragung auf den Wildtyp K-12 oder den *ubiA*-defizienten *E. coli*-Stamm AN385 wurden überproduzierende Mutanten erhalten. Für die Untersuchungen wurde *E. coli* K-12:pALMU3 eingesetzt, dessen Membranfraktion eine etwa 600fache Aktivität aufweist. Für spätere Klonierungen siehe: P. E. Lilley, N. P. J. Stamford, S. G. Vasudevan, N. E. Dixon, *Gene* 1993, 129, 9–16; K. Suzuki, U. Minoru, M. Yuasa, T. Nakagawa, M. Kawamukai, H. Matsuda, *Biosci. Biotech. Biochem.* 1994, 58, 1814–1819; G. Wu, H. D. Williams, F. Gibson, R. K. Poole, *J. Gen. Microbiol.* 1993, 139, 1795–1805.
- [26] Die Halbwertszeit des Enzyms im Reaktionsmedium bei 37 °C beträgt an der Luft ca. 1.5 h.
- [27] Das mit PHB erhaltene Produkt 3-Geranylgeranyl-4-hydroxybenzoesäure wurde unter anderem aus dem Meeresschwamm *Ircinia muscarum* isoliert [19a].
- [28] Z. El Hachimi, O. Samuel, R. Azerad, *Biochimie* 1974, 56, 1239–1247 [Chem. Abstr. 1975, 82, 121392f].
- [29] M. Siebert, A. Bechthold, M. Melzer, U. May, U. Berger, G. Schröder, J. Schröder, K. Severin, L. Heide, *FEBS Lett.* 1992, 307, 347–350.
- [30] S. Lang-Fugmann, Dissertation, Universität Bonn, 1987.
- [31] S. Klinge, M. Demuth, *Synlett* 1993, 783–784; E. J. Corey, W.-C. Shieh, *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 6435–6438; A. Yanagisawa, H. Hibino, S. Habaue, Y. Hisada, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 6386–6387; J. D. Faulkner, *Synthesis* 1971, 175–189.
- [32] V. J. Davission, A. B. Woodside, C. D. Poulter in *Steroids and Isoprenoids*, Part A, Vol. 110 (Hrsg.: J. H. Law, H. C. Rilling), Academic Press, Orlando, 1985, S. 130–144.

Auswahl unterschiedlicher Reaktionsmechanismen durch Enantiomere bei Elektronentransferreaktionen mit Metalloproteinen**

Klaus Bernauer* und Luca Verardo

Die Charakterisierung des Reaktionszentrums bei Elektronentransferreaktionen mit Metalloproteinen war Gegenstand vielfältiger Untersuchungen^[1–31]. Beim Plastocyanin (PcCu^{II}) wurden zwei Stellen zur Bindung der Reaktionspartner identifiziert: eine nahe beim Cu²⁺-Zentrum gelegene, hydrophobe und eine etwa 16 Å vom Metallion entfernte, negativ geladene. Anionische und neutrale Metallkomplexe reagieren ausschließlich an der nahegelegenen Bindungsstelle, kationische sowohl an der nahen als auch an der entfernten^[31]. Bei der negativ geladenen, entfernten Bindungsstelle ist vermutlich Tyr 83 am Elektronentransfer beteiligt. Um genauere Informationen über den Ort des Angriffs eines redoxaktiven Reagens zu erhalten, haben wir die Reaktion mit optisch aktiven Metallkomplexen untersucht. Das Ziel dabei war es, die chirale Erkennung zwischen Reagens und Proteinoberfläche anhand der kinetischen Stereoselektivität der Wechselwirkung nachzuweisen^[4–7].

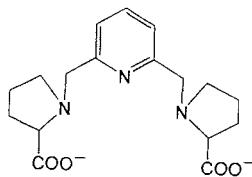
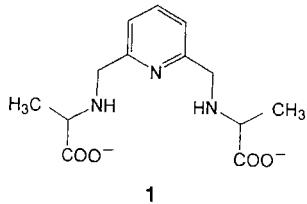
Eine zur Identifizierung von Bindungsstellen bei Inner-sphere-Elektronentransferreaktionen häufig verwendete Methode besteht darin, Cr²⁺-Komplexe durch Oxidation zu inneren Cr^{III}-Komplexen kovalent an das verbrückende Atom zu binden^[8]. Diese Technik wurde auch zur Untersuchung von

[*] Prof. K. Bernauer, Dipl.-Chem. L. Verardo
Institut de chimie, Université de Neuchâtel
51, Av. de Bellevaux, CH-2000 Neuchâtel (Schweiz)
Telefax: Int. + 38/232511

[**] Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt (Nr. 20-37/224.93 und 20-41/206.94). Die Autoren danken Professor P. Schürmann für die Bereitstellung des Plastocyanins und für viele anregende Diskussionen.

Metalloproteinen eingesetzt, wobei sich allerdings die Identifizierung der Reaktionsprodukte als schwierig erwies^[9, 10]. Hier berichten wir über die erstmalige Identifizierung der spezifischen Bindungsstellen beim Elektronentransfer zwischen Plastocyanin und optisch aktiven Co^{2+} -Komplexen durch Circulardichroismus(CD)-Untersuchungen.

Wie wir bereits gezeigt haben, findet die Elektronenübertragung zwischen Plastocyanin und den optisch aktiven Fe^{2+} -Komplexen mit **1** und **2** als Liganden an der hydrophoben, dem



Cu-Zentrum benachbarten Bindungsstelle dieses blauen Kupferproteins statt, wobei der Übergangszustand unter ausgeprägter chiraler Erkennung gebildet wird. Daraus ergab sich die Frage, ob die an der Proteinoberfläche befindliche Imidazoleinheit von His 87 am Elektronentransfer beteiligt ist. Um darauf eine Antwort zu finden, wurde Plastocyanin mit den Co^{2+} -Komplexen der (*S,S*)- und (*R,R*)-Enantiomere der mehrzähligen Aminosäureliganden **1** sowie **2** bei 20 °C und pH 7 (Phosphatpuffer) umgesetzt und die Reaktion anhand der Änderungen der UV/Vis- und der CD-Spektren verfolgt. Bei allen untersuchten Co^{2+} -Komplexen verlaufen die Reaktionen vollständig und mit ähnlichen Geschwindigkeiten. Da das reduzierte, Cu^{I} -haltige Protein im sichtbaren Bereich keine CD-Aktivität aufweist, kann das CD-Spektrum der gebildeten Co^{III} -Spezies – nach Korrektur um den im Überschuß eingesetzten Co^{2+} -Komplex – in einfacher Weise erhalten werden. Im Falle einer Reaktion über einen durch His 87 verbrückten Übergangszustand bleibt das gebildete Co^{III} -Zentrum über die Imidazoleinheit am Protein gebunden. Bei einer Outer-Sphere-Reaktion wird dagegen der Aqua-Komplex gebildet, und das Metallion wird nicht am Protein fixiert. Die Menge an gebundenen Co^{III} -Ionen ergibt sich durch den Vergleich der CD-Spektren mit denen der entsprechenden Co^{III} -Komplexe, die entweder einen Imidazolrest oder ein Wassermolekül an der sechsten Koordinationsstelle enthalten. Anhand der Ergebnisse, von denen einige in Abbildung 1 dargestellt sind, wird deutlich, daß $\Delta[\text{Co}((S,S)\text{-}1)]$ quantitativ an das Protein gebunden wird, während mit beiden Enantiomeren $[\text{Co}(2)]$ ausschließlich die Aqua-Komplexe entstehen. Das Spektrum nach der Reaktion mit $\Delta[\text{Co}((R,R)\text{-}1)]$ entspricht dem einer Mischung aus Imidazol- und Aqua-Komplex.

Dialysiert man die Lösung nach der Reaktion mit $\Delta[\text{Co}((S,S)\text{-}1)]$, so wird der gebildete Co^{III} -Komplex quantitativ mit dem Protein zurückgehalten. Ferner wird nach Rückoxidation des Proteins mit $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$ ein vom ursprünglichen deutlich verschiedenes CD-Spektrum des Proteins gemessen. Bei der Dialyse der mit den beiden Enantiomeren von $[\text{Co}(2)]$ erhaltenen Lösungen wird dagegen sämtliches Co^{III} entfernt, und nach Rückoxidation erhält man das CD-Spektrum des Plastocyanins. Auch hier reagiert $\Delta[\text{Co}((R,R)\text{-}1)]$ nicht eindeutig: Durch Dialyse kann nur ein Teil des gebildeten Co^{III} -Komplexes entfernt werden, und das CD-Spektrum des zurückgehaltenen Co^{III} -Komplexes ist mit dem des Imidazol-Komplexes identisch, weist aber eine niedrigere Intensität auf als für die gesamte Menge an gebildetem Co^{III} zu erwarten ist.

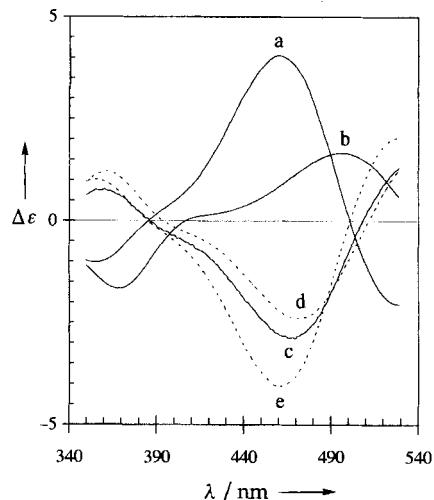


Abb. 1. Durchgezogene Linien: CD-Restspektrum (pH = 7, übrige Bedingungen siehe Tabelle 1) der Reaktionsprodukte von Plastocyanin mit $\Delta[\text{Co}((S,S)\text{-}1)]$ (a; identisch mit dem Spektrum von $\Delta[\text{Co}((S,S)\text{-}1)(\text{imidazol})]^+$), $\Delta[\text{Co}((S,S)\text{-}2)]$ (b; identisch mit dem Spektrum von $\Delta[\text{Co}((S,S)\text{-}2)(\text{H}_2\text{O})]^+$) und $\Delta[\text{Co}((R,R)\text{-}1)]$ (c). Gestrichelte Linien: Referenzspektren von $\Delta[\text{Co}((R,R)\text{-}1)(\text{H}_2\text{O})]^+$ (d) und $\Delta[\text{Co}((R,R)\text{-}1)(\text{imidazol})]^+$ (e). (Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde das Restspektrum der Reaktion mit $\Delta[\text{Co}((R,R)\text{-}2)]$ weggelassen.)

Es bleibt die Frage, ob das Co^{III} -Zentrum in einer Folgereaktion an das Protein gebunden wird. Diese Möglichkeit kann aber ausgeschlossen werden, denn bei der Reduktion mit Ascorbinsäure, die mit den verwendeten Co^{III} -Verbindungen nur sehr langsam reagiert, werden in Gegenwart von $\Delta[\text{Co}((S,S)\text{-}1)(\text{H}_2\text{O})]^+$ keine Co^{III} -Zentren am Protein fixiert. Schließlich wurde auch gezeigt, daß die Reaktion zum Aqua-Komplex nicht am entfernten, negativ geladenen Bereich des Proteins stattfindet, da die Gegenwart mehrfach geladener Kationen wie $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$ keinen Einfluß auf die Reaktionsgeschwindigkeit hat. Eine weitere Frage betrifft die genaue Struktur des Übergangszustandes mit der Imidazoleinheit von His 87 als Brücke. Die Bestimmung des Anteils an kovalent gebundenen Co^{III} -Ionen in Abhängigkeit vom pH-Wert (Tabelle 1) weist darauf hin,

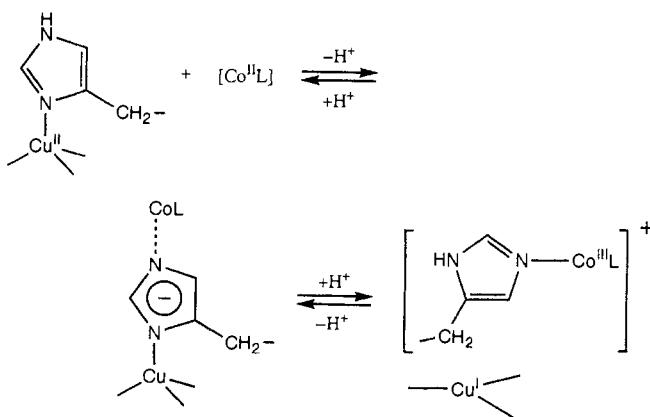
Tabelle 1. Relative Menge [%] des nach dem Elektronentransfer an das Plastocyanin gebundenen Co^{III} -Komplexes [a].

pH	$\Delta[\text{Co}((S,S)\text{-}1)]$	$\Delta[\text{Co}((R,R)\text{-}1)]$	$\Delta[\text{Co}((R,R)\text{-}2)]$	$\Delta[\text{Co}((S,S)\text{-}2)]$
5.5	80	13	–	–
6.0	> 95	21	–	–
7.0	ca. 100	40	0	0
8.0	ca. 100	50	–	–

[a] Bestimmt anhand der CD-spektroskopischen Befunde; Fehlergrenze $\pm 5\%$. Reaktionsbedingungen: $[\text{PcCu}^{\text{II}}] \approx 10^{-4} \text{ M}$, $[\text{Co}^{2+}]_{\text{tot}} = [\text{Ligand}]_{\text{tot}} = 10^{-3} \text{ M}$, [Puffer] = 0.1 M (Phosphat), $T = 20^\circ\text{C}$.

daß die beiden Metallzentren im Übergangszustand über die deprotonierte, negativ geladene Imidazoleinheit gebunden sind (Schema 1), wie dies auch für die Bindung zwischen Zn^{2+} und Cu^{2+} in der Superoxid-Dismutase^[11] oder bei diesbezüglichen Modellverbindungen der Fall ist^[12]. Auch bei pH 5.5 werden bei der Reaktion mit $\Delta[\text{Co}((S,S)\text{-}1)]$ immer noch rund 80% des Oxidationsproduktes an das Protein gebunden, während die Reaktion mit $\Delta[\text{Co}((R,R)\text{-}1)]$ unter den gleichen Reaktionsbedingungen zu über 85% zum Aqua-Komplex führt.

Diese Ergebnisse führen zu einigen interessanten Schlussfolgerungen. So muß die Elektronenübertragung im hydrophoben



Schema 1. Elektronentransferreaktion zwischen $A\text{-}[Co((S,S)\text{-}1)]$ und $PcCu^{II}$ an His 87 (Bindungsstelle (a)) sowie mögliche Struktur des Übergangszustandes.

Bereich von Plastocyanin über mindestens zwei Reaktionswege stattfinden, bei einem davon fungiert die Imidazoleinheit von His 87 als überbrückende Gruppe (Reaktionszentrum (a)). Nützliche Informationen über den Outer-sphere-Mechanismus, der über ein nicht genauer bekanntes Reaktionszentrum (b) zum Aqua-Co^{III}-Komplex führt, konnten mit genetisch modifiziertem Plastocyanin erhalten werden. Ortsspezifische Mutationen an Leu 12 lassen vermuten, daß die Reaktion mit $[Co(2)]$ an einer von dieser Aminosäure entfernten Stelle stattfindet^[13].

Das wohl erstaunlichste Ergebnis dieser Untersuchung ist aber der Befund, daß die Wahl des Reaktionsweges nicht nur von der Struktur des Liganden, sondern auch von dessen Chiralität abhängt. Aus den für pH 5.5 und bei 20 °C erhaltenen Daten (Tabelle 1) wurden die Gibbs-Aktivierungsenergien berechnet: Sie sind für die Reaktion von $A\text{-}[Co((S,S)\text{-}1)]$ an der Bindungsstelle (a) und für die von $A\text{-}[Co((R,R)\text{-}1)]$ an der Bindungsstelle (b) um 3.4 bzw. 4.6 kJ mol⁻¹ kleiner als die für die Reaktion des jeweiligen Enantiomers. Interessanterweise sind die gemessenen globalen Gibbs-Aktivierungsenergien bei 19 °C für beide Enantiomere gleich groß (Schnittpunkt der Eyring-Geraden; $\Delta G^+ = 72.2 \text{ kJ mol}^{-1}$)^[14]. Dies zeigt klar, daß die Reaktion an der Bindungsstelle (b) nicht einfach ein Umweg für den Fall ist, daß die Reaktion an (a) ungünstig wird, sondern daß jedes der beiden Reaktionszentren eines der beiden Enantiomere definitiv bevorzugt. Offensichtlich können enantiomere Reagenzien mit hoher Präferenz an ganz verschiedenen Stellen einer Proteinoberfläche reagieren.

Eingegangen am 19. Februar 1996 [Z 8834]

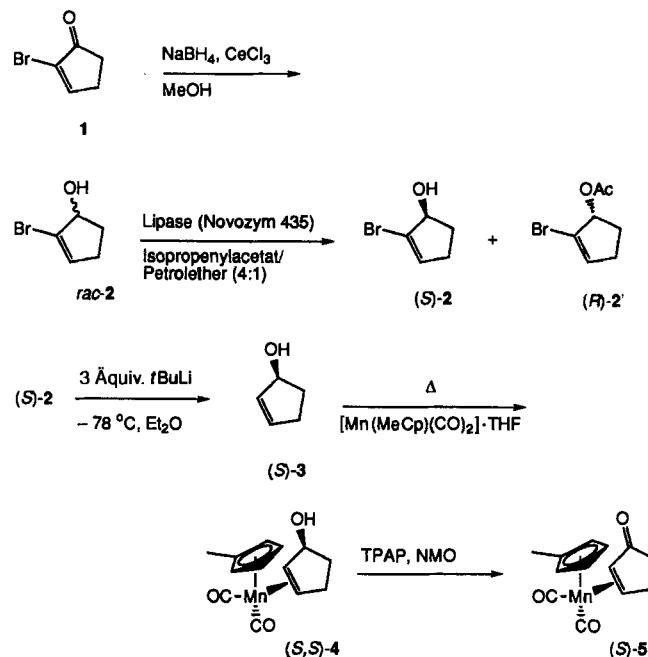
Stichworte: Circular dichroismus · Elektronentransfer · Molekulare Erkennung · Plastocyanin

- [1] D. N. Beratan, J. N. Onuchic, H. B. Gray, *Met. Ions Biol. Syst.* **1991**, *27*, 97–127.
- [2] A. G. Lappin, *Redox Mechanisms in Inorganic Chemistry*, Ellis Horwood, **1994**, *S*, 195–215.
- [3] A. G. Sykes, *Struct. Bonding (Berlin)* **1991**, *75*, 175–225.
- [4] K. Bernauer, J.-J. Sauvain, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 353–354.
- [5] K. Bernauer, M. Monzio, P. Schürmann, V. Viette, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 346–352.
- [6] K. Bernauer, *Met. Ions Biol. Syst.* **1991**, *27*, 265–289.
- [7] K. Bernauer, P. Jauslin, *Chimia* **1993**, 218–219.
- [8] H. Taube, H. Myers, R. R. Rich, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4118–4119.
- [9] O. Farver, I. Pecht, *Coord. Chem. Rev.* **1989**, *94*, 17–45.
- [10] O. Farver, I. Pecht, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1981**, *78*, 4190–4193.
- [11] H. A. Azab, L. Banchi, M. Bosari, C. Luchinat, M. Sola, M. S. Viezzoli, *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 4649–4655.
- [12] J.-P. Pierre, P. Chautemps, S. Refai, C. Beguin, A. El Marzouki, G. Serratrice, E. Saint-Aman, P. Rey, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1965–1973.
- [13] C. Nusbaumer, P. Schürmann, K. Bernauer, noch unveröffentlichte Ergebnisse.
- [14] K. Bernauer, L. Verardo, *Inorg. Chem.*, eingereicht.

Diastereoselektive C-C-Verknüpfungen mit nichtracemischen, planar-chiralen η^2 -Mangankomplexen**

Dieter Schinzer* und Heiko Bärmann

Wir berichten hier erstmals über die enantioselektive Herstellung von planar-chiralen η^2 -Mangankomplexen und deren Einsatz in diastereoselektiven C-C-Verknüpfungen^[1]. In der racemischen Reihe haben wir bereits diastereoselektive Alkylierungen und Aldolreaktionen mit η^2 -Mangankomplexen beschrieben^[2, 3]. Jetzt ist es uns gelungen, diese Komplexe enantioselektiv herzustellen und die Reaktionen auch in der nichtracemischen (enantiomerangereicherten) Reihe durchzuführen. Bromcyclopentenon **1** läßt sich einfach zum racemischen Cyclopentenol *rac*-**2** reduzieren^[4, 5], das mit einer immobilisierten Lipase (Novozym 435, *candida antarctica*) zu (*S*)-**2** in 45% Ausbeute (94% ee) und dem entsprechenden Acetat (*R*)-**2'** in 46% Ausbeute (94% ee) reagiert^[6, 7]. Die Umsetzung von (*S*)-**2** mit *tert*-Butyllithium liefert (*S*)-**3** in 69% Ausbeute ($[\alpha]_D^{20} = +29.3$ ($c = 1.1$ in $CHCl_3$))^[8]. Das (*S*)-Cyclopentenol (*S*)-**3** wird mit dem photochemisch *in situ* gebildeten $[Mn(MeCp)(CO)_2] \cdot THF$ -Komplex umgesetzt, wobei diastereoselektiv über eine syn-Addition der η^2 -Mangankomplex (*S,S*)-**4** ($[\alpha]_D^{20} = +31.0$ ($c = 0.5$ in Benzol)) in 25% Ausbeute (50% Umsatz) entsteht^[2, 3, 9]. Dessen Oxidation mit Tetra-*n*-propylammonium-perruthaten (TPAP) als Katalysator und *N*-Methylmorpholin-N-oxid (NMO) als Oxidationsmittel^[10] liefert den planar-chiralen η^2 -Mangankomplex (*S*)-**5** in 90% Ausbeute ($[\alpha]_D^{20} = +78.8$ ($c = 0.5$ in Benzol))^[11, 12]. Diese Oxidation ist insofern bemerkenswert, als daß speziell η^2 -Manganfragmente sehr oxidationsempfindlich sind. Mit den meisten anderen hier getesteten modernen Oxidationsmitteln wurde lediglich Braunstein erhalten.



[*] Prof. Dr. D. Schinzer, Dipl.-Chem. H. Bärmann
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität
Hagenring 30, D-38106 Braunschweig
Telefax: Int. + 531/391-5386
E-mail: D. Schinzer@tu-bs.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Der Schering AG, Berlin, danken wir für umfangreiche Chemikalienspenden.