

186.0 kcal mol⁻¹ [Gl. (b)]. Diese Werte liegen etwas über dem STO-3G-Wert von 182.2 kcal mol⁻¹ von Cioslowski et al.

3[1,3-*trans*-Butadien – Ethylen] = Benzol (d)

Abschließend läßt sich zusammenfassen, daß das Fehlen eines signifikanten Bindungslängenausgleichs, einer zusätzlichen Stabilisierungssnergie, Erhöhung und Anisotropie der magnetischen Suszeptibilität sowie die NICS-Werte im Vergleich zu den einfacheren benzoiden Referenzverbindungen zeigen, daß Kekulé nicht superaromatisch ist. Die bei Ring I (0.035 Å) gegenüber Ring II (0.098 Å) kleineren Unterschiede in den Bindungslängen und die NICS-Werte der einzelnen Ringe (Tabelle 3) rechtfertigen die Robinson-Beschreibung 1a' als die realistischste Einzeldarstellung von Kekulé.

Eingegangen am 20. März,
ergänzte Fassung am 5. Juli 1996 [Z 8952]

Stichworte: Ab-initio-Rechnungen · Aromatizität · Kekulé · Superaromatizität

- [1] a) H. A. Staab, F. Diederich, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 383–385; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 372–374; b) *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 3487–3503, zit. Lit.; c) H. A. Staab, F. Diederich, C. Krieger, D. Schweitzer, *ibid.* **1983**, *116*, 3504–3512.
- [2] a) G. Ege, H. Fischer, *Tetrahedron* **1967**, *23*, 149–157; b) G. Ege, H. Vogler, *Theor. Chim. Acta* **1972**, *26*, 55–65; c) J. Aihara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 1429–1430.
- [3] a) M. Randic, *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 347; b) H. Vogler, *J. Mol. Struct. (Theochem.)* **1985**, *122*, 333–341; c) *Int. J. Quantum Chem.* **1986**, *30*, 97; d) P. M. Lahti, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4590–4593; e) N. L. Allinger, F. Li, L. Yan, J. C. Tai, *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 868–895.
- [4] a) J. Cioslowski, P. B. O'Connor, E. D. Fleischmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1086–1089; b) Z. Zhou, *J. Phys. Org. Chem.* **1995**, *8*, 103–107.
- [5] a) J. Aihara, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 865–868; b) *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1995**, *91*, 237–239.
- [6] Gaussian 94, Revision B.2: M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, T. Keith, G. A. Petersson, J. A. Montgomery, K. Raghavachari, M. A. Al-Laham, V. G. Zakrzewski, J. V. Ortiz, J. B. Foresman, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, A. Nanayakkara, M. Challacombe, C. Y. Peng, P. Y. Ayala, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, E. S. Replogle, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, J. S. Binkley, D. J. Defrees, J. Baker, J. P. Stewart, M. Head-Gordon, C. Gonzalez, J. A. Pople, Gaussian Inc., Pittsburgh, PA, **1995**.
- [7] a) T. A. Keith, R. F. Bader, *Chem. Phys. Lett.* **1992**, *194*, 1–8; b) R. F. Bader, T. A. Keith, *J. Chem. Phys.* **1993**, *99*, 3683–3693.
- [8] P. von R. Schleyer, C. Maerker, A. Dransfeld, H. Jiao, N. J. R. van Eikema Hommes, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6137–6138.
- [9] P. von R. Schleyer, H. Jiao, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 209–218.
- [10] a) P. von R. Schleyer, P. K. Freeman, H. Jiao, B. Goldfuß, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 332–335; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 337–340; b) H. Jiao, P. von R. Schleyer in *AIP Conference Proceedings 330, E.C.C.C. 1, Computational Chemistry* (Hrsg.: F. Bernardi, J.-L. Rivail), American Institut of Physics, Woodbury, NY, **1995**, S. 107–131.
- [11] a) V. I. Minkin, M. N. Glukhovtsev, B. Y. Simkin, *Aromaticity and Antiaromaticity*, Wiley, New York, **1994**; b) P. J. Garrat, *Aromaticity*, Wiley, New York, **1986**.
- [12] Für eine Abhandlung zu homodesmatischen Gleichungen siehe: P. George, M. Trachtman, C. W. Bock, A. M. Bret, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1976**, 1222–1227; zu einer eingeschränkteren Klasse von homodesmatischen Reaktionen siehe B. A. Hess, Jr., L. J. Schaad, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7500–7505.
- [13] H. J. Dauben, Jr., J. D. Wilson, J. L. Laity, *Nonbenzenoid Aromaticity, Vol. II* (Hrsg.: J. P. Snyder), Academic Press, New York, **1971**, S. 167–206, zit. Lit.
- [14] H. Jiao, N. J. R. van Eikema Hommes, P. von R. Schleyer, A. de Meijere, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2826–2828.
- [15] F. Sondheimer, *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 81–91.
- [16] J. B. Pedley, R. D. Naylor, S. P. Kirby, *Thermochemical Data of Organic Compounds*, 2. Aufl., Chapman and Hall, London, **1986**.
- [17] R. L. Disch, J. M. Schulman, *Chem. Phys. Lett.* **1988**, *152*, 402–404.

Thiolatoverbrückte Ni-Fe-Komplexe mit Fe⁰- und Fe^{II}-CO-Komplexfragmenten**

Chia-Huei Lai, Joseph H. Reibenspies und Marcetta Y. Darenbourg*

Die beeindruckende Synergie, die sich im letzten Jahrzehnt zwischen Anorganikern und Biophysikochemikern bei der Untersuchung von Funktion und spektroskopischen Eigenschaften von Nickel in [NiFe]-Hydrogenase entwickelt hat, ist durch eine 1995 publizierte Proteinstruktur^[1] verstärkt worden. An Kristallen, die aus einer aus *Desulfovibrio gigas* isolierten Mischung inaktiver (oxidiert) und aktiver Formen des Enzyms erhalten werden konnten, wurde eine Strukturanalyse durchgeführt. Danach röhrt die Elektronendichte in der Nähe des Nickelzentrums von einem über die Schwefelatome zweier Cysteinseinheiten verbrückten Ni-Fe-Dimetallzentrum her – dies ist das aktive Zentrum des Enzyms –, in dem der Ni-Fe-Abstand 2.7 Å beträgt und von dem der nächste Fe₄S₄-Cluster der Elektronentransportkette mehr als 6 Å entfernt ist^[1]. Mit zwei weiteren Schwefelatomen von Cysteingruppen in seiner Umgebung ist das Nickelzentrum insgesamt pseudo-quadratisch-pyramidal koordiniert, wobei eine basale Position teilweise von einem noch nicht näher bekannten Liganden besetzt ist, der zusätzlich eine Brücke zum Eisenzentrum bildet. Ungewöhnlich sind auch die übrigen Liganden des oktaedrisch koordinierten Eisenzentrums: Es sind keine Donoratome von Proteinmolekülen, sondern vermutlich exogene Liganden. Diese wurden in der ursprünglichen Strukturlösung als Wassermoleküle modelliert. Später wurde vorgeschlagen, sie als zweiatomige Spezies zu verfeinern^[2, 3]. Andere physikalische Untersuchungen lieferten Ergebnisse, die ohne ein so ungewöhnliches Eisenzentrum interpretiert werden können^[4, 5], so daß nicht auszuschließen ist, daß es sich bei der FeL₃-Spezies um ein während der Isolierung oder Kristallisierung des Proteins gebildetes Artefakt handelt. Infrarotspektroskopische Untersuchungen von Woodruff und Mitarbeitern aus dem Jahr 1994^[3] bestätigen andererseits die Möglichkeit, daß am aktiven Zentrum der [NiFe]-Hydrogenase von *Chromatium vinosum* zweiatomige Moleküle vorhanden sein könnten.

Während zur Klärung der Kontroverse um dieses unerwartete aktive Ni-Fe-Zentrum eine genauere Strukturbestimmung des gereinigten Enzyms nötig ist, gibt es zunehmend Hinweise, daß Dimetall- und Heterodimetalleinheiten als aktive Zentren in Enzymen nicht ungewöhnlich sind^[6]. Deshalb sind kleine, ähnlich gebaute Moleküle wünschenswert, die einerseits Hinweise darauf geben, welche Strukturen und Reaktionen in natürlichen und nichtnatürlichen Systemen möglich sind, und andererseits als gut charakterisierte Prototypen für spektroskopische Vergleiche dienen^[7]. In der Tat sind nur wenige Ni-Fe-Verbindungen bekannt, darunter nach unserem Wissen keine Carbonylderivate^[8, 9]. Bei Versuchen, solche Verbindungen zu synthetisieren, entdeckten wir sowohl eine reduzierte als auch eine oxidierte Form eines Ni-Fe-CO-Komplexes. Da die Redoxchemie bei der [NiFe]-Hydrogenaseaktivität eine zentrale Rolle spielt, erschien eine detaillierte Untersuchung lohnenswert.

[*] Prof. Dr. M. Y. Darenbourg, Dr. J. H. Reibenspies, C.-H. Lai
Department of Chemistry
Texas A & M University
College Station, TX 77843-3255 (USA)
Telefax: Int. +409/845-0158
E-mail: marcetta@chemvx.tamu.edu

[**] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation (CHE 94-15901 sowie CHE-8513273 für das Diffraktometer und das kristallographische Computersystem) und der R. A. Welch Foundation gefördert. Professor Paul Lindahl danken wir für hilfreiche Diskussionen und Jason Smee, TAMU, für seine Hilfe mit dem Molecular-Modeling-Programm CACHe.

Die S-Metallierung des N,N,S-S-koordinierten Ni^{II}-Komplexes **1** [siehe Gl. (a)]^[10] hat zu mehrkernigen Komplexen geführt, die den Einfluß einer Ladungsneutralisierung am Schwefelatom auf die Zugänglichkeit des Ni^{II}/Ni^I-Paars in einer N₂S₂-Umgebung verdeutlichen^[11]. Die Struktur des dimeren Komplexes $\{(\mathbf{1})\text{FeCl}_2\}_2$ ^[8] (Abb. 1) weist eine gewisse Ähnlichkeit mit der

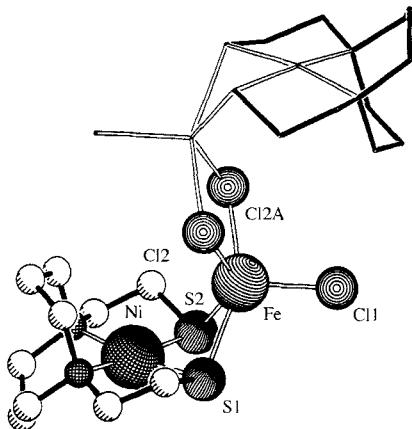
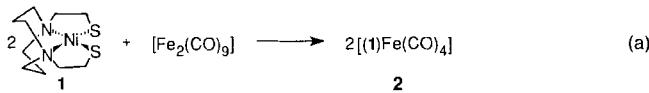


Abb. 1. Pluto-Darstellung [21] der Struktur von $\{(\mathbf{1})\text{FeCl}_2\}$ im Kristall [8]; die Chloratome 2 und 2A sind Brückenatome zur zweiten Ni-Fe-Einheit.

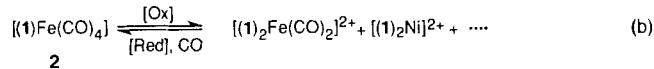
für das aktive Zentrum der [NiFe]-Hydrogenase vorgeschlagenen auf^[11], obwohl der Ni-Fe-Abstand mit 3.1 Å um 0.4 Å größer ist als in der Kristallstruktur des Enzyms. Außerdem fehlt der dritte Ligand, der teilweise als Ni-Fe-Brücke dient^[11]. Versuche, die Chlorliganden durch CO oder Thiolate zu ersetzen, waren nicht erfolgreich, daher wurde der folgende direkte Zugang zu Ni-Fe-Carbonylverbindungen entwickelt.

Röhrt man eine 2:1-Mischung von **1** und $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$ über Nacht bei 22 °C in Acetonitril, so fällt ein mäßig luftempfindlicher, rotbrauner Feststoff aus [Gl. (a)]. Nach dem Einengen des



THF-Extraktes im Vakuum kristallisiert beim Eindiffundieren von Hexan in 70% Ausbeute eine Verbindung, die laut Elementaranalyse^[12] die Formel $[(\mathbf{1})\text{Fe}(\text{CO})_4]$ aufweist. Die $\tilde{\nu}_{\text{CO}}$ -Banden im IR-Spektrum einer Lösung dieser Verbindung (**2**)^[13] deuten auf eine pseudo- C_{3v} -Symmetrie am Eisenzentrum hin ($2 A_1 + E$, aufgespalten), die durch einen asymmetrischen Liganden in der axialen Position verzerrt ist^[14a]. Ein Vergleich mit den IR-Daten einiger $[\text{LFe}(\text{CO})_4]$ -Verbindungen zeigt, daß **1** ein σ -Donor ist, ähnlich einem anionischen Thiolatoliganden. Die $\tilde{\nu}_{\text{CO}}$ -Banden liegen niedriger als in Verbindungen mit Thioethern oder PPh_3 ^[13 - 15]. Diese Schlußfolgerung wird gestützt durch die beobachtete Labilität der CO-Liganden in **2**, die ähnlich ist wie in $[\text{PhSFe}(\text{CO})_4]^-$ ^[14]. Änderungen in den IR-Spektren beim Kontakt einer THF-Lösung von **2** mit ^{13}CO machen einen 50%igen Einbau des markierten Liganden innerhalb weniger Stunden wahrscheinlich. Das komplizierte Spektrum deutet auf den Austausch mehrerer CO-Liganden hin. Ersetzt man die ^{13}CO - durch eine ^{12}CO -Atmosphäre, erhält man wieder das ursprüngliche Spektrum. Im Gegensatz zum labilen CO wird **1** aus **2** bei 22 °C nur sehr langsam ($t_{1/2} = \text{mehrere Tage}$) von überschüssigem PPh_3 oder CO verdrängt.

Die Reaktion von **2** mit dem Ein-Elektronen-Oxidans $\text{NO}(\text{BF}_4)$ in THF führt sofort zu einem Niederschlag, aus dem zwei Verbindungen isoliert und identifiziert wurden [Gl. (b)].



Eine fällt in Form eines schwarzroten, kristallinen Pulvers an (10% Ausbeute) und enthält das Ion $[(\mathbf{1})_2\text{Ni}]^{2+}$, das durch die Oxidation des Thiolatschwefels zu Disulfid unter Verlust des Ni^{2+} -Ions eines Moleküls **1** entsteht; freies Ni^{2+} ist dafür bekannt, schnell und effizient zwei Einheiten von **1** zu koordinieren^[16]. Das mäßig luftempfindliche $[(\mathbf{1})_2\text{Fe}(\text{CO})_2](\text{BF}_4)_2$ **3** entsteht durch eine Zwei-Elektronen-Oxidation des Fe^0 -Atoms in Ausbeuten zwischen 5 und 14%. Diese Produkte wurden durch fraktionierende Kristallisation – Diffusion von Ether in CH_3CN -Lösungen – getrennt. Elementaranalyse und $\tilde{\nu}_{\text{CO}}$ -IR-Daten von **3**^[17] waren in Einklang mit der unten beschriebenen Kristallstruktur. In Gegenwart von Cobaltocen als Reduktionsmittel reagiert CO mit $[(\mathbf{1})_2\text{Fe}(\text{CO})_2]^{2+}$ unter Rückbildung des Fe^0 -Komplexes **2** [Gl. (b)]; in Abwesenheit von Reduktionsmitteln reagiert die Verbindung nicht mit CO.

Die Strukturen von **2** und $[(\mathbf{1})_2\text{Fe}(\text{CO})_2]^{2+}$ im Kristall sind in Abbildung 2 bzw. 3^[18 - 21] gezeigt. Das $[\text{Fe}(\text{CO})_4]$ -Fragment von **2** bildet eine fast reguläre trigonale Bipyramide, in der **1** ein einzähnig gebundener, axialer Ligand ist. Der Komplex $[(\mathbf{1})_2\text{Fe}(\text{CO})_2]^{2+}$ weist eine pseudo-oktaedrische Struktur mit

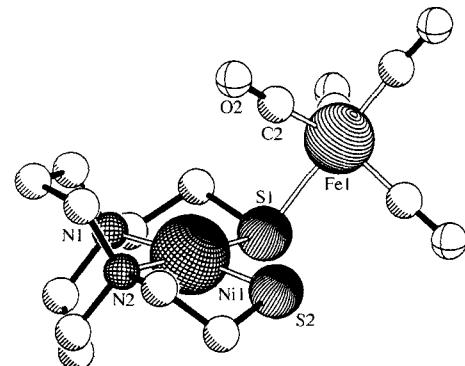


Abb. 2. Struktur von **2** im Kristall. Ausgewählte Atomabstände [\AA] und -winkel [$^\circ$]: $\text{Ni} \cdots \text{Fe}$ 3.76(1), $\text{Ni}-\text{S}1$ 2.172(4), $\text{Ni}-\text{S}2$ 2.162(4), $\text{Ni}-\text{N}1$ 1.996(1), $\text{Ni}-\text{N}2$ 1.971(8), $\text{Fe}-\text{S}1$ 2.332(4), $\text{Fe} \cdots \text{S}2$ 3.96(1), $\text{Fe}-\text{C}1$ 1.77(2), $\text{Fe}-\text{C}2$ 1.782(13), $\text{Fe}-\text{C}3$ 1.754(13), $\text{Fe}-\text{C}4$ 1.75(2), $\text{Fe}-\text{S}1-\text{Ni}$ 113.37(14), $\text{S}1-\text{Fe}-\text{C}4$ 175.4(4), $\text{S}1-\text{Fe}-\text{C}2$ 89.3(4), $\text{S}1-\text{N}1-\text{S}2$ 90.3(2), $\text{S}2-\text{Ni}-\text{N}(2)$ 90.8(3), $\text{N}1-\text{Ni}-\text{N}2$ 89.7(4).

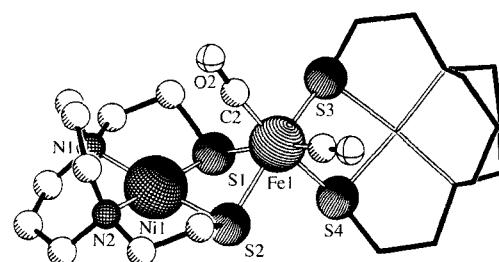


Abb. 3. Struktur des $[(\mathbf{1})_2\text{Fe}(\text{CO})_2]^{2+}$ -Ions im Kristall. Ausgewählte Atomabstände [\AA] und -winkel [$^\circ$]: $\text{Ni} \cdots \text{Fe}$ 3.088, $\text{Ni} \cdots \text{Fe}$ 3.103, $\text{Ni}-\text{S}1$ 2.159(2), $\text{Ni}-\text{S}2$ 2.149(2), $\text{Ni}1-\text{N}1$ 1.957(6), $\text{Ni}1-\text{N}2$ 1.953(6), $\text{Fe}-\text{S}1$ 2.345(2), $\text{Fe}-\text{S}2$ 2.302(2), $\text{Fe}-\text{C}1$ 1.769(8), $\text{Fe}-\text{C}2$ 1.785(9), $\text{Fe}-\text{S}1-\text{Ni}$ 86.99(7), $\text{Fe}-\text{S}2-\text{Ni}$ 88.33(8), $\text{Fe}-\text{S}3-\text{Ni}$ 87.65(7), $\text{Fe}-\text{S}4-\text{Ni}$ 86.32(7), $\text{S}1-\text{Fe}-\text{S}2$ 76.99(7), $\text{S}2-\text{Fe}-\text{C}2$ 100.4(3), $\text{C}1-\text{Fe}-\text{C}2$ 91.2(4), $\text{S}1-\text{Ni}1-\text{S}2$ 84.39(7), $\text{S}2-\text{Ni}1-\text{N}2$ 92.7(2), $\text{N}1-\text{Ni}1-\text{N}2$ 89.5(2).

cis-ständigen Carbonylliganden und zweizähnig gebundenem **1** auf. Der mittlere Fe-S-Abstand in $[(\mathbf{1})_2\text{Fe}(\text{CO})_2]^{2+}$ ist nahezu identisch dem Fe1-S1-Abstand in **2** und entspricht dem in $[\text{PhSFe}(\text{CO})_4]^-$ (2.332(5) Å)^[15]. In Einklang mit früheren Ergebnissen sind die Ni-S-Abstände in **1** relativ unabhängig von Änderungen an der Koordinationsstelle des S-Atoms^[11]. Die beiden Ni-S-Abstände in **2** sind innerhalb des 3σ-Bereichs voneinander nicht zu unterscheiden, auch nicht von denen in $[(\mathbf{1})_2\text{Fe}(\text{CO})_2]^{2+}$ oder von denen in freiem **1**, 2.16 Å^[10].

Am auffälligsten sind die Unterschiede der Ni···Fe-Abstände in den Strukturen der Ni-Fe-Komplexe. Bei **1** und dem ähnlichen $[\text{Ni}(\text{dmpn})]^{\text{[22]}}$ als cis-ständigem, zweizähnig koordiniertem Dithiolatoliganden am Fe^{II}-Zentrum liegen die Ni-Fe-Abstände für die drei bekannten Ni-Fe^{II}-Verbindungen im Bereich 3.0–3.1 Å. Sind dieselben Metallothiolatoliganden einzähnig gebunden, können die Ni···Fe-Abstände erheblich variieren, da sich die planare NiS_2 -Einheit vom Fe-Zentralatom wenden kann. Beim Fe⁰-Komplex **2** besteht ein Zusammenhang zwischen dem großen nichtbindenden Fe···S2-Abstand von 3.96(1) Å, einem Ni···Fe-Abstand von 3.76(1) Å und dem Ni-S-Fe-Winkel von 113°. Für den einzähnig an das Fe^{II}-Zentrum gebundenen $[\text{Ni}(\text{dmpn})]$ -Liganden im Komplex $[(\text{dmpn})\text{Ni}_3\text{Fe}^{\text{II}}]$ beträgt der analoge nichtbindende Ni···S-Abstand 3.197(8) Å, der Ni···Fe-Abstand 3.269(4) Å und der Ni-S-Fe-Winkel 76.4°^[22].

Während **1** kein ideales Modell für die Struktur des dreidimensionalen Nickelzentrums in der von Volbeda und Mitarbeitern beschriebenen Kristallstruktur von [NiFe]-Hydrogenase^[1] ist, zeigen die beschriebenen Synthesen und die Strukturdaten beispielhaft, mit welcher Leichtigkeit sich **1** mit Eisencarbonylbausteinen zu stabilen Heterometallkomplexen verbinden kann. Die nach einer Oxidation der reduzierten Form von **2** isolierten Produkte zeigen, daß die Chemie der Verbindung eine Chemie des Schwefels oder des Eisens ist, nicht aber des Nickels. Änderungen in der Struktur als Ergebnis von Änderungen der Oxidationsstufe des Eisenatoms betreffen nicht die Ni-S-Abstände, hingegen sind die Ni-S-Fe-Winkel und die resultierenden Ni···Fe-Abstände stark unterschiedlich. Diese Ergebnisse sind von Bedeutung für detaillierte röntgenabsorptionsspektroskopische Untersuchungen (XAS, *X-ray absorption spectroscopy*) an *Thiocapsa roseopersicina*. Bei einer Untersuchung von [NiFe]-Hydrogenase in fünf Oxidationsstufen wurden keine Unterschiede in den an der K-Absorptionskante von Nickel aufgenommenen Spektren gefunden, was zu der Schlußfolgerung führte: „No evidence to support a redox role for Ni in hydrogenase is found in the XAS data“^[23]. Obwohl diese Schlußfolgerung nicht allgemein akzeptiert worden ist^[4, 5], wird sie von der nicht auf Nickel basierenden Redoxaktivität in den oben beschriebenen NiFe-Modellkomplexen gestützt.

Fe-CO-Einheiten könnten in Metalloproteinen, die mit der CO₂-Reduzierung in methanogenen Bakterien in Zusammenhang stehen, vorliegen, und für die Bindung von CO an Fe in biologischen Systemen gibt es viele Beispiele^[24, 25]. Die von Volbeda und Mitarbeitern gelöste Kristallstruktur von [NiFe]-Hydrogenase^[1] beantwortet nicht alle offenen Fragen, aber „it is not raising more questions than it answers“^[17], vielmehr liefert sie einen neuen Anhaltspunkt und neue Motivation für interessante Synthesen neuer für Struktur und katalytische Wirkung wichtiger Modellverbindungen.

Experimentelles

Die Verbindungen wurden unter Argon mit Schlenktechnik- oder in Handschuhkästen synthetisiert und isoliert. Lösungsmittel wurden in Synthesequalität gekauft, nach bekannten Vorschriften gereinigt und in einer Stickstoffatmosphäre destilliert^[11b]. Dieisennonacarbonyl wurde von Strem Chem. Co. gekauft und ohne weitere Reinigung eingesetzt. IR-Spektren wurden in Lösungszellen (0.1 mm,

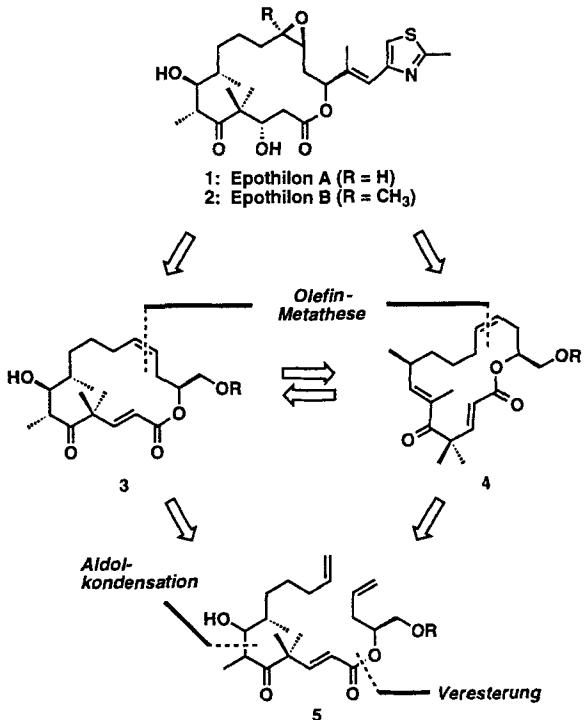
NaCl) mit einem IBM-IR/32- oder einem Mattson-Galaxy-6021-Instrument aufgenommen. Elementaranalysen wurden von den Galbraith Laboratories, Knoxville, TN durchgeführt.

Eingegangen am 24. April 1996 [Z9066]

Stichworte: Eisenverbindungen · Hydrogenasen · Nickelverbindungen · Schwefelverbindungen

- [1] A. Volbeda, M.-H. Charon, C. Piras, E. C. Hatchikian, M. Frey, J. C. Fontecilla-Camps, *Nature* **1995**, *373*, 580–587.
- [2] A. Volbeda, M.-H. Charon, C. Piras, E. C. Hatchikian, M. Frey, J. C. Fontecilla-Camps, *J. Inorg. Biochem.* **1995**, *59*, 637.
- [3] A. K. Bagley, C. J. Van Garderen, M. Chen, E. C. Duin, S. P. J. Albracht, W. H. Woodruff, *Biochemistry* **1994**, *33*, 9229–9236.
- [4] a) J. J. G. Moura, M. Teixeira, I. Moura, J. LeGall in *The Bioinorganic Chemistry of Nickel* (Hrsg.: J. R. Lancaster), VCH, New York, **1988**, Kap. 9; zit. Lit.; b) M. A. Halcrow, G. Christou, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2421–2481, zit. Lit.; c) R. Cammack, D. S. Patil, E. C. Hatchikian, V. M. Fernández, *Biochim. Biophys. Acta* **1987**, *912*, 98–109; d) V. M. Fernandez, E. C. Hatchikian, D. S. Patil, R. Cammack, *ibid.* **1986**, *883*, 145–154; e) B. H. Huynh, D. S. Patil, I. Moura, M. Teixeira, J. J. G. Moura, D. V. DerVartanian, M. H. Czechowski, B. C. Prickril, H. D. Peck, J. LeGall, *J. Biol. Chem.* **1987**, *262*, 795–800; f) M. Teixeira, I. Moura, A. V. Xavier, J. J. G. Moura, J. LeGall, D. V. DerVartanian, H. D. Peck, B.-H. Huynh, *ibid.* **1989**, *264*, 16435–16450.
- [5] C. Bagyinka, J. P. Whitehead, M. J. Maroney, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3576–3585.
- [6] a) S. Wang, M. H. Lee, R. P. Hausinger, P. A. Clark, D. E. Wilcox, R. A. Scott, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 1589–1593; b) J. G. Dewitt, A. C. Rosenzweig, A. Salisgrou, B. Hedman, S. J. Lippard, K. O. Hodgson, *ibid.* **1995**, *34*, 2505–2515.
- [7] M. A. Halcrow, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1307–1310; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1193–1195.
- [8] D. K. Mills, Y. M. Hsiao, P. J. Farmer, E. V. Atnip, J. H. Reibenspies, M. Y. Darenbourg, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1421–1423.
- [9] G. J. Colpas, R. O. Day, M. J. Maroney, *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 5053–5055.
- [10] D. K. Mills, J. H. Reibenspies, M. Y. Darenbourg, *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 4364–4366.
- [11] a) P. J. Farmer, J. H. Reibenspies, P. A. Lindahl, M. Y. Darenbourg, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4665–4674; b) G. Musie, P. J. Farmer, T. Tuntulani, J. H. Reibenspies, M. Y. Darenbourg, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 2176–2183.
- [12] Y.-M. Hsiao, Dissertation, Texas A & M University, **1993**. Elementaranalyse: ber. (gef.) für $C_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2\text{NiFeS}_2$: C 36.64 (36.24); H, 4.39 (4.04); N, 6.10 (6.12). UV/Vis (MeOH) λ_{max} (ϵ , $\text{cm}^{-1} \text{M}^{-1}$) = 334 (7366), 534 (988) nm.
- [13] IR von $[\text{LFe}(\text{CO})_4]$ in Lösung, $L = 1$ (THF): $\tilde{\nu}_{\text{CO}} = 2030(\text{s}), 1945(\text{m}), 1926(\text{vs}), 1907(\text{vs}) \text{ cm}^{-1}$; $L = \text{PPh}_3$ (Hexan): 2052(m), 1980(m), 1947(vs) cm^{-1} [14a]; $L = \text{MeSPh}$ (Hexan): 2057(m), 1979(s), 1956(vs), 1946(vs) cm^{-1} [15]; $L = \text{SPh}^-$ (Aceton): 2016 (m), 1910 (vs) cm^{-1} [15].
- [14] a) D. J. Darenbourg, H. H. Nelson, C. L. Hyde, *Inorg. Chem.* **1974**, *13*, 2135–2145; b) D. J. Darenbourg, *Inorg. Chim. Acta* **1970**, *4*, 597–601.
- [15] W.-F. Liaw, C. Kim, M. Y. Darenbourg, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3591–3597.
- [16] P. J. Farmer, T. Solouki, D. K. Mills, T. Soma, D. H. Russell, J. H. Reibenspies, M. Y. Darenbourg, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4601–4605.
- [17] Elementaranalyse: Ber. (gef.) für $C_{24}\text{H}_{43}\text{B}_2\text{F}_8\text{FeN}_5\text{Ni}_2\text{O}_2\text{S}_4$: C, 31.72 (31.55); H, 4.77 (5.01); N, 7.71 (7.64). IR (CH_3CN): $\tilde{\nu}_{\text{CO}} = 2023(\text{vs}), 1975(\text{vs}) \text{ cm}^{-1}$; UV/Vis (CH_3CN) λ_{max} (ϵ , $\text{cm}^{-1} \text{M}^{-1}$) = 352 (4022) und 466 (2232) nm.
- [18] Röntgenbeugungsdaten wurden bei 23 °C mit einem Siemens R3m/v-Diffraktometer mit MoK_α -Strahlung ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) gemessen. Strukturlösung mit Direkten Methoden [SHELX, SHELXTL-PLUS, Sheldrick, 1990] [19], semiempirische Absorptionskorrektur. Für $[(\mathbf{1})\text{Fe}(\text{CO})_4]$ wurde die Besetzungsichte der Atome C(5) und C(6) auf 56%-, für C(5) und C(6) auf 44% verfeinert. Eine vollständige Beschreibung ist auf Anfrage beim Autor erhältlich. Kristallographische Daten in der Reihenfolge: a, b, c, β ; Raumgruppe, Z, 20-Bereich, unabhängige beobachtete Reflexe, (F) [$wR(F^2)$] (%). $[(\mathbf{1})\text{Fe}(\text{CO})_4]$: 10.260(7), 12.274(7), 14.623(9) Å; orthorhombisch, $P2_12_12_1$ (19), 4, $5.2^\circ/50.20^\circ$, 3247, 7.0 [18.57]. $[(\mathbf{1})_2\text{Fe}(\text{CO})_2]$ (BF_4^-): 14.976(3), 19.132(4), 25.508(5) Å; monoclin $C2/c$, 8, $7^\circ/120^\circ$, 5444, 6.10 [16.01]. [SHELXL-93, Sheldrick 1993] [20]. Die kristallographischen Daten (ohne Struktur faktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-179-86 beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ (Telefax: Int. +1223/336033; E-mail: teched@chemsys.cam.ac.uk).
- [19] G. Sheldrick, *SHELXS-86 Program for Crystal Structure Solution*; Göttingen, 1986.
- [20] G. Sheldrick, *SHELXS-93 Program for Crystal Structure Refinement*; Göttingen, 1993.

- [21] A. L. Spek, *PLUTON. Program for Molecular and Crystal Graphics*. Vakgroep Algemene Chemie, Universiteit Utrecht, Afdeling Kristal-En Structurchemie, Paduaalaan 8, 3584 Ch Utrecht (NL), 1992.
- [22] Siehe Lit. [9]: dmnp = *N,N'*-Dimethyl-*N,N'*-bis(2-mercaptoproethyl)-1,3-propanediamin. Der [$\text{Ni}(\text{dmnp})_3\text{Fe}^{II}$]⁺-Komplex enthält Mono- und Dithiolatobrücken zum fünffach koordinierten Fe^{II} ; erstere führen zu einem $\text{Ni}\cdots\text{Fe}$ -Abstand von 3.269(4) Å und einem Ni-S-Fe -Winkel von 89.4(2)°, bei den Thiolatobrücken betragen die Ni-Fe -Abstände 2.976(4) Å und 3.123(3) Å bei Ni-S-Fe -Winkeln im Bereich von 76.4(2) bis 84.1(2)°.
- [23] C. Bagyinka, J. P. Whitehead, M. J. Maroney, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3576–3585.
- [24] B. A. Averill, W. H. Orme-Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5234–5236.
- [25] M. Kumar, D. Qiu, T. G. Spiro, S. W. Ragsdale, *Science* **1995**, *270*, 628–630.



Schema 1. Strukturen und retrosynthetische Analyse von Epothilone A 1 und B 2.

Dieser kann weiter retrosynthetisch zerlegt werden (Schema 1), was schließlich zu drei einfachen Baustein führt. Obwohl die genaue Synthesesequenz noch experimentell ermittelt werden muß, könnte die aus der Retrosynthese abgeleitete Strategie einen schnellen Aufbau des Fragmentes 5, einen Ringschluß durch Olefinmetathese^[5, 6], das Einbringen der benötigten Sauerstoff-Funktionalitäten und das Anknüpfen der Seitenkette ermöglichen. Konformationseffekte im 16gliedrigen Ring sowie Nachbargruppeneffekte werden eine wichtige Rolle bei der Etablierung der korrekten Konfiguration im Zielmolekül spielen. Die Strategie ist flexibel genug, den Zugang zu allen möglichen Stereoisomeren der Epothilone zu ermöglichen.

Da anfangs keine stereochemischen Details der Strukturen der Epothilone A 1 und B 2 bekannt waren, konzentrierten wir unsere Arbeit zunächst auf eine flexible Synthesesequenz mit dem Ziel, eine generelle Strategie zu entwickeln, die einen Zugang zu allen möglichen Stereoisomeren erlauben und schließlich eine Epothilone-Bibliothek maximaler Diversität zugänglich machen sollte. Zu diesem Zweck wurden die drei Fragmente 6–8 synthetisiert (Schema 2). Der Baustein 6 wurde wie folgt erhalten: Oxidation des Alkohols 9^[7] zum entsprechenden Aldehyd, dessen Wittig-Olefinition, eine Diisobutylaluminiumhydrid(DIBAL)-induzierte Entfernung der Pivaloat-Schutzgruppen und eine Natriumperiodat-induzierte Spaltung des resultierenden 1,2-Diols (56% Ausbeute über alle Stufen). Die Darstellung des Fragmentes 7 erfolgte unter milden Reaktionsbedingungen: Das (*R*)-(+) -Glycidol 10 wurde zuerst in einen Silylether umgewandelt, dann folgten Epoxid-Öffnung mit lithiertem 1,3-Dithian, Freisetzung des Aldehyds und eine Olefinitionsreaktion (59% Ausbeute über alle Stufen). Die Synthese des Bausteins 8 erforderte eine selektive Phosphonatkondensation mit dem einfach zugänglichen Ketoaldehyd 11^[8] und eine nachfolgende säurekatalysierte Abspaltung der *tert*-Butylestergruppe (87% Ausbeute über alle Stufen).

Der Aufbau des Epothilone-Grundgerüstes aus den Vorläufern 6–8 ist in Schema 3 dargestellt. Die Kupplung der Fragmente 7 und 8 mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) führte in

Durch Olefinmetathese zum Epothilongerüst **

K. C. Nicolaou*, Yun He, Dionisis Vourloumis,
Hans Vallberg und Zhen Yang

Die Epothilone A und B **1** bzw. **2** (Schema 1) repräsentieren eine neue Klasse von Naturstoffen, die neben einer interessanten Molekülarchitektur auch ein erhebliches medizinisch-therapeutisches Potential aufweisen. Ursprünglich wurden **1** und **2** von Höfle et al.^[1] aus dem Myxobakterien-Stamm *Soranyium cellulosum* 90 isoliert. Die Verbindungen zeigen einige eindrucksvolle biologische Eigenschaften, z.B. eine starke fungizide Aktivität^[2] gegen Oomyceten (*Plasmopara viticola*, *Phytophthora infestans*) sowohl in vitro als auch im Gewächshaus und Cytoxizität gegenüber Mäuse-Fibroblasten (Zelllinie L929, $\text{IC}_{50} = 2 \text{ mg mL}^{-1}$ für Epothilone B **2**). Besonders wichtig erscheint, daß die Epothilone eine signifikante In-vitro-Selektivität gegenüber Brust- und Darmzelllinien aufweisen^[2, 3] und daß ihre Cytotoxizität letztlich auf demselben Wirkprinzip – Stabilisierung von Mikrotubuli – beruht wie die von Taxol. Diese Beobachtung, die auch von Merck-Wissenschaftlern gemacht wurde, die die Epothilone unabhängig entdeckten^[4], fasziniert vor allem im Hinblick auf den Erfolg von Taxol als Antikrebsmittel und die Abwesenheit jeglicher struktureller Gemeinsamkeiten. Die Strukturen der Epothilone konnten kürzlich von Höfle und seiner Arbeitsgruppe^[2] mit spektroskopischen Techniken und durch eine Röntgenstrukturanalyse von Epothilone B **2** bestimmt werden. Hier berichten wir über einen Zugang zum makrocyclischen Grundgerüst der Epothilone über eine Olefinmetathese, die sich nicht nur zur Synthese der Naturstoffe, sondern auch zu den Analoga eignen sollte.

Eine plausible Strategie zur Synthese der Epothilone ergibt die in Schema 1 präsentierte Retrosynthese. Im Hinblick auf die Verwendung der Olefinmetathese werden die Epothilone zuerst auf die 16gliedrigen Ringgerüste **3** und **4** zurückgeführt, denen neben der Seitenkette einige sauerstoffhaltige funktionelle Gruppen fehlen. Eine Retrometathese an **3** und **4** führt zu der offenkettigen Verbindung **5** als potentiellem Synthesenvorläufer.

* Prof. Dr. K. C. Nicolaou, Y. He, Dr. D. Vourloumis.

Dr. H. Vallberg, Dr. Z. Yang

Department of Chemistry and The Skaggs Institute of Chemical Biology
The Scripps Research Institute
10550 N. Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)

Telefax: Int. +619/784-2469

und

Department of Chemistry and Biochemistry

University of California San Diego

9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)

** Diese Arbeit wurde vom Skaggs Institute of Chemical Biology und den National Institutes of Health (USA) gefördert.