

Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat/NaOAc und Veresterung mit CH_2N_2 werden (+)-**3** und (–)-**3** erhalten. Die Epimerisierung mit einer katalytischen Menge KNH_2 in flüssigem NH_3 bei -75°C liefert (–)-**4** und (+)-**4**.

- [9] Folgende Patente decken die hier beschriebenen Arbeiten ab: V. Rautenstrauch, J.-P. Genêt, J.-Y. Lenoir (Firmenich SA), WO 9718894, **1997** [*Chem. Abstr.* **1997**, 127, 83071p]; D. A. Dobbs, K. P. M. Vanhessche, V. Rautenstrauch (Firmenich SA), WO 9852687, **1998** [*Chem. Abstr.* **1999**, 130, 40076p]. Bei Firmenich wurde seither auch ein günstiger Zugang zu (+)-**3** (und (+)-**1**) entwickelt, der ohne katalytische Hydrierung auskommt.^[6]
- [10] P. Oberhänsli (Givaudan SA), DO 2008833, **1969** [*Chem. Abstr.* **1970**, 73, 109364e].
- [11] M. O. Albers, E. Singleton, J. E. Yates, *Inorg. Synth.* **1989**, 26, 249–258.
- [12] $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ wird hergestellt durch Mischen von je 1 Äquiv. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ und wasserfreier HF (K. Hafner, A. Stephan, C. Bernhard, *Liebigs Ann. Chem.* **1961**, 650, 42–62), wird oft als Lösung von HBF_4 (54 Gew.-%) in Et_2O bezeichnet und ist flüchtig, vermutlich weil die Komponenten HF und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ nebeneinander verdampfen.
- [13] a) J.-P. Genêt, S. Mallart, C. Pinel, S. Juge, J. A. Laffitte, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 43–46; b) J.-P. Genêt, C. Pinel, V. Ratovelomanana-Vidal, S. Mallart, X. Pfister, M. C. Caño De Andrade, J. A. Laffitte, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 665–674; c) J.-P. Genêt, C. Pinel, V. Ratovelomanana-Vidal, S. Mallart, X. Pfister, L. Bischoff, M. C. Caño De Andrade, S. Darses, C. Galopin, J. A. Laffitte, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 675–690; d) J.-P. Genêt, *Acros Chimica Acta* **1994**, 1, 1–8; e) J.-P. Genêt, V. Ratovelomanana-Vidal, M. C. Caño De Andrade, X. Pfister, P. Guerreiro, J.-Y. Lenoir, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4801–4804; f) C. Girard, J.-P. Genêt, M. Bulliard, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2937–2942.
- [14] B. Heiser, E. A. Broger, Y. Cramer, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 51–62.
- [15] (–)-Me-DuPHOS = (–)-1,2-Bis[(2*R*,5*R*)-2,5-dimethylphospholanyl]benzol; M. J. Burk, J. E. Feaster, W. A. Nugent, R. L. Harlow, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10125–10138.
- [16] (–)-JOSIPHOS = (–)-(R)-1-[(S)-2-(Diphenylphospholanyl)ferrocenyl]ethyldicyclohexylphosphan; A. Togni, C. Breutel, A. Schnyder, F. Spindler, H. Landert, A. Tijani, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4062–4066.
- [17] (–)-**9** = (–)-(R)-1-[(S)-2-[Di(4-trifluormethylphenyl)phosphanyl]ferrocenyl]ethyldicyclohexylphosphan; F. Spindler (Ciba-Geigy AG), EP 646590, **1995** [*Chem. Abstr.* **1995**, 123, 112416e].
- [18] (+)-(R)-BINAP = (+)-(R)-2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl; A. Myashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7932–7934.
- [19] Die Umsetzung von (–)-**7** in Et_2O mit 1 Äquiv. $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ führt zur Ausfällung von (–)-**7**· HBF_4 . Die Herstellung und Isolierung von (–)-**7**·2 HBF_4 durch Umsetzung mit $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ im Überschuss und Komproportionierung mit 1 Äquiv. (–)-**7** (siehe *Experimentelles*) ist noch etwas einfacher. Beide Salze können als kristalline, analytisch reine Feststoffe isoliert werden. Die Molekülstruktur von (–)-**7**· HBF_4 im Kristall wurde durch Röntgenstrukturanalyse bestimmt. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-138771“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [20] K. P. M. Vanhessche, D. A. Dobbs, V. Rautenstrauch, J. Wiles, S. H. Bergens, noch unveröffentlichte Ergebnisse.
- [21] J. A. Wiles, C. E. Lee, R. McDonald, S. H. Bergens, *Organometallics* **1996**, 15, 3782–3784.
- [22] ^{31}P -NMR (161.9 MHz, CD_2Cl_2 , 300 K): $\delta = 79.2$, 86.2 (d, $J_{\text{PP}} = 30.5$ Hz).
- [23] Dieses Produkt enthält laut ^{31}P -NMR noch ca. 5 % **12**.

Wasserstoffbrücken-gebundenes Sauerstoffaddukt eines Eisenporphyrins mit Alkanthiolatligand: ein fortgeschrittenes Cytochrom-P450-Modell**

Mikiya Matsu-ura, Fumito Tani, Shinya Nakayama, Nobuhumi Nakamura und Yoshinori Naruta*

Die reduktive Aktivierung von Disauerstoff durch Cytochrom P450 wird – so vermutet man – hauptsächlich durch die peripheren Aminosäuren unterstützt.^[1] Beispielsweise koordiniert in Cytochrom P450_{cam}^[2] die elektronenschiebende Thiolatgruppe von Cys357 in der proximalen Bindungstasche das Eisenion axial und erhöht so die Elektronendichte an diesem Zentrum. In der distalen Bindungstasche könnten Thr252, Asp251 und Wassermoleküle ein Wasserstoffbrückenbindungsnetz zum gebundenen Sauerstoffmolekül bilden und so das Oxy-Intermediat stabilisieren sowie Protonen auf das terminale Sauerstoffatom übertragen.^[3] Diese kooperative Funktion, die als Push-pull-Effekt bezeichnet wird,^[4] würde die heterolytische gegenüber der homolytischen Spaltung einer postulierten Peroxoereinheit begünstigen und so eine oxygenierende Spezies liefern. Der molekulare Mechanismus der O-O-Bindungsspaltung und die Rolle der peripheren Aminosäuren sind jedoch trotz intensiver Studien der Enzyme und entsprechender Modellverbindungen noch nicht vollständig aufgeklärt. Mehrere Hämverbindungen mit Thiolatliganden wurden als Cytochrom-P450-Modelle hergestellt,^[5] doch ließ sich bei einigen dieser Modellverbindungen die oxidative Zersetzung der Komplexe nicht verhindern. Insgesamt gibt es nur wenige Modellverbindungen für Sauerstoffaddukte mit axialem Thiolatliganden.^[6] In diesen Komplexen wurde allerdings nie eine Wasserstoffbrückenbindung zu gebundenem Disauerstoff festgestellt. In den bekanntesten Addukten^[6b] wurden nichtnatürliche Arenthiolatliganden mit stark elektronenziehenden Substituenten zur Stabilisierung der Sauerstoffaddukte verwendet und nicht Alkanthiolatliganden, wie sie in den natürlichen Enzymen vorkommen. Ein für die Untersuchung des Push-pull-Effektes bei der Sauerstoffaktivierung verwendbares Modell erfordert weitergehende Modifikationen der Porphyrinkomponente: Auf der proximalen Seite sollte ein Alkanthiolatligand vorhanden sein, der vor unerwünschter aerober Oxidation sterisch geschützt ist, und auf der distalen Seite eine mit geeignet angeordneten, protischen Resten versehene, sauerstoffbindende Tasche.

[*] Prof. Dr. Y. Naruta, M. Matsu-ura, Dr. F. Tani, S. Nakayama, Dr. N. Nakamura
Institute for Fundamental Research of Organic Chemistry
Kyushu University
Higashi-ku, Fukuoka 812-8581 (Japan)
Fax: (+81) 92-642-2715
E-mail: naruta@ms.ifoc.kyushu-u.ac.jp

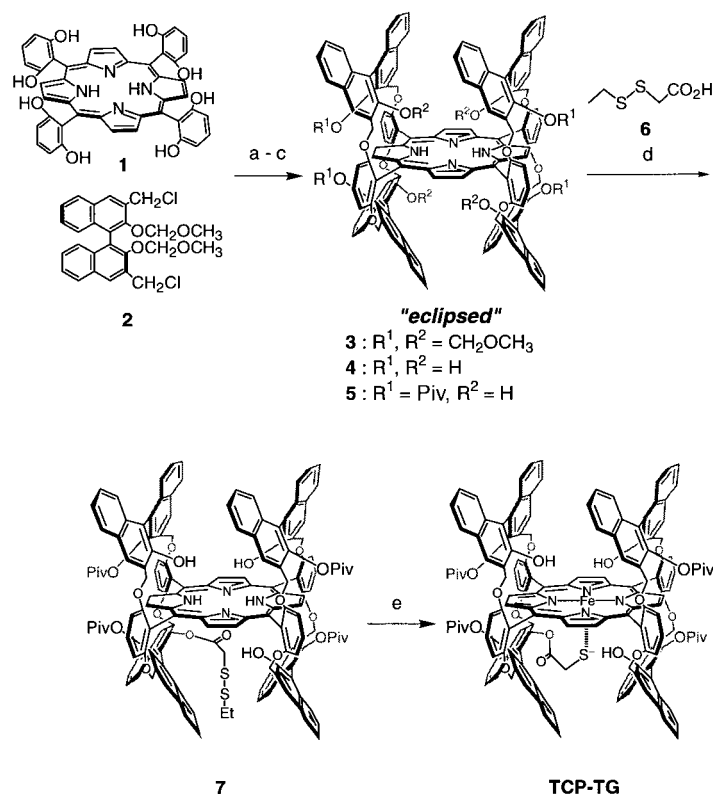
[**] Diese Arbeit wurde vom japanischen Ministerium für Erziehung, Wissenschaft und Kultur (Grant-in Aids 08CE2005, 09235225 und 11228207 an Y.N.) und durch ein Encouragement-of-Young-Scientists-Stipendium (08740500) an F.T. unterstützt.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Um die Funktionen der Thiolatkoordination und der Wasserstoffbrückenbindung zu imitieren, entwarfen und synthetisierten wir als Modell für Cytochrom P450 die neuartige Hämverbindung **TCP-TG** (siehe Schema 1, ein Twin-coronet-Porphyrin mit einer Thioglycolatgruppe). Diese Modellverbindung bildet mit Disauerstoff ein stabiles Addukt.

Der **TCP-TG**-Komplex weist zwei hydrophobe Cavitäten auf, die auf beiden Seiten der Hämebene von sterisch anspruchsvollen, chiralen Binaphthylresten begrenzt werden. In einer der beiden Cavitäten koordiniert die Alkanthiolatgruppe das Eisenzentrum axial. Auf der anderen Seite der Hämebene sollten die beiden Naphthol-Hydroxygruppen, die auf das Zentrum der Cavität oberhalb der Hämebene ausgerichtet sind, eine Wasserstoffbrückenbindung zum gebundenen Sauerstoffmolekül bilden können.

Die Strategie zur Synthese von **TCP-TG** (Schema 1) beinhaltet die kovalente Anbindung des Thiolatrestes in einer der Cavitäten von **5**.^[7] Das Gerüst des Binaphthyl-



Schema 1. Synthese von **TCP-TG**: a) K₂CO₃, THF, *N*-Methylpyrrolidon (NMP), 110 °C, 19%; b) Trimethylsilylbromid, CH₂Cl₂, –40 °C, 96%; c) Pivaloylchlorid (Piv-Cl = *t*BuCOCl), Pyridin, CH₂Cl₂, 97%; d) **6**, 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid, 4-Dimethylaminopyridin, CH₂Cl₂, 36%; e) [Fe(CO)₅], I₂, Toluol, 50 °C, 41 %.

überbrückten Porphyrins (eines „Twin-coronet“-Porphyrins)^[8] wurde durch Kondensation von *meso*-Tetrakis(2,6-dihydroxyphenyl)porphyrin **1** mit dem Binaphthylderivat **2** unter basischen Reaktionsbedingungen aufgebaut. Nur das ekliptische Isomer **3**, welches eines der beiden isomeren Produkte der Kondensation ist,^[9] wurde weiter umgesetzt. Die Methoxymethyl-Schutzgruppen wurden unter sauren Reaktionsbedingungen in ausgezeichneter Ausbeute (96 %) entfernt.

Die vier nach außen weisenden Hydroxygruppen in **4** wurden selektiv mit sterisch anspruchsvollen Pivaloylgruppen geschützt. Ethyldisulfanylessigsäure **6**, ein EtS-geschütztes Thiolat, wurde durch Veresterung mit einer der nach innen weisenden Hydroxygruppen in **5** angeknüpft. Einbau des Eisens und Abspaltung der Thiolatenschutzgruppe in einem Schritt lieferten die Thiolat-koordinierte Hämverbindung **TCP-TG**, welche ausreichend stabil ist, um an der Luft gehandhabt werden zu können. **TCP-TG** wurde durch HR-FAB-MS sowie UV/Vis- und ESR-spektroskopisch charakterisiert (Tabelle 1).

Tabelle 1. Ausgewählte physikalische und spektroskopische Daten von **TCP-TG** und **6–9**.

6: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.49 (s, 2H, SCH₂CO), 2.79 (q, *J* = 7.3 Hz, CH₂), 1.33 (t, *J* = 7.3 Hz, CH₃); HR-MS (C₄H₈O₂S₂): ber.: 151.9966, gef.: 151.9977; Elementaranalyse (%): ber.: C 31.56, H 5.30; gef.: C 31.49, H 5.32

7: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.82 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, Pyrrol-β-H), 8.79 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, Pyrrol-β-H), 8.77 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, Pyrrol-β-H), 8.76 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, Pyrrol-β-H), 8.62 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, Pyrrol-β-H), 8.55 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, Pyrrol-β-H), 8.30 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, Pyrrol-β-H), 8.27 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, Pyrrol-β-H), 7.88–6.50 (m, 46H, arom. H), 6.43 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, arom. H), 6.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, arom. H), 6.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, arom. H), 6.08 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, arom. H), 5.87 (m, 2H, arom. H), 5.34–4.70 (m, 11H, Benzyl-CH₂), 4.34 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.22 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.21 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 2.66 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 2.52 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 0.73 (s, 9H, Piv-CH₃), 0.68 (s, 9H, Piv-CH₃), 0.33 (s, 9H, Piv-CH₃), 0.23 (s, 9H, Piv-CH₃), –0.44 (m, 1H, SCH₂), –0.50 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₂CH₃), –1.20 (m, 1H, SCH₂), –2.15 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H, COCH₃), –2.72 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H, COCH₃), –2.94 (s, 2H, NH); UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (ε 10^{–3}) = 325 (19.1), 338 (18.3), 402 (39), 422 (211.6), 518 (11.8), 587 (4), 640 nm (1.4 m^{–1} cm^{–1}); IR (Film): ν̄ = 3458, 3333, 3305, 3056, 2958, 2926, 2875, 2853, 1747, 1585, 1457, 1367, 1260, 1231, 1110, 1082, 1025, 796, 748, 719 cm^{–1}; HR-MS (C₁₅₆H₁₂₅O₂₁N₄S₂): ber.: 2453.8278, gef.: 2453.8284

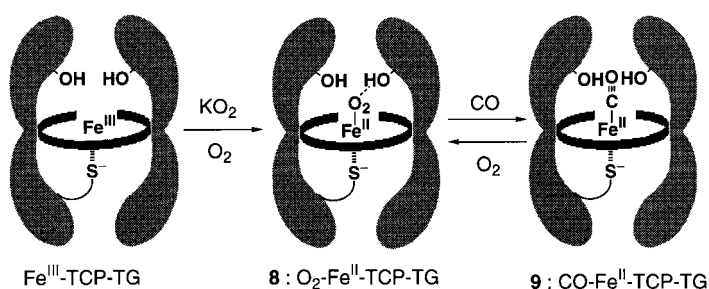
TCP-TG: UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (ε 10^{–3}) = 325 (18.2), 339 (18.7), 363 (17.1), 418 (31.6), 513 (5.8), 575 (2.7), 658 nm (1.7 m^{–1} cm^{–1}); IR (Film): ν̄ = 3453, 3062, 2957, 2927, 2873, 1746, 1585, 1456, 1367, 1260, 1229, 1111, 1085, 997, 788, 747, 719 cm^{–1}; ESR (CH₂Cl₂, 7 K): *g* = 5.73, 2.37, 2.26, 2.00, 1.94; HR-MS (C₁₅₄H₁₁₈O₂₁N₄SFe): ber.: 2446.7359, gef.: 2446.7417; Elementaranalyse (C₁₅₄H₁₁₇FeN₄O₂₁S·8H₂O; %): ber.: C 71.37, H 5.17, N 2.16; gef.: C 71.66, H 5.49, N 1.94

8: UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (%) = 339 (37), 421 (100), 544 (6), 629 nm (4)

9: UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (%) = 366 (28), 444 (100), 537 nm (5)

Das Reduktionspotential von **TCP-TG** wurde cyclovoltammetrisch (Pt, CH₃CN, 0.1M Bu₄NBF₄) bestimmt. Das reversible Voltammogramm zeigt für das Eisen(II)/Eisen(III)-Redoxpaar eine Welle bei –1.03 V (vs. Ag/Ag⁺). Das Potential von **TCP-TG** ist aufgrund der starken Elektronendonierung des Thiolatliganden auf das Eisenzentrum wesentlich negativer als das von *meso*-Tetramesitylporphyrinchlorid (–0.64 V).

Das Sauerstoffaddukt **8** wurde durch Umsetzung von Fe^{III}-**TCP-TG** mit einer äquimolaren Menge an KO₂^[10] in einer Sauerstoffatmosphäre erhalten (Schema 2). Sofort nach Zugabe von KO₂ zu einer Lösung von Fe^{III}-**TCP-TG** in THF bei –80 °C änderte sich das UV/Vis-Spektrum sehr deutlich (Tabelle 1): Die Soret-Bande (λ_{max} = 424 nm) erfuhr eine leichte Blauverschiebung zu 421 nm und ihre Intensität nahm ab. Die Q-Bande (λ_{max} = 530 nm) verschwand weitestgehend.



Schema 2. Bildung des Wasserstoffbrücken-gebundenen Disauerstoffadduktes **8** und des CO-Adduktes **9**.

Wurde die Oxy-Form **CO** ausgesetzt, entstand in einer reversiblen Reaktion das CO-Addukt **9**, welches ein typisches Hyperporphyrinspektrum mit aufgespaltener Soret-Bande bei 366 und 444 nm gab (Tabelle 1). Demzufolge bleiben der Eisen(II)-Zustand und die axiale Koordination des Thiolates ohne jegliche Autoxidation oder oxidative Zersetzung erhalten. Das Resonanz-Raman-Spektrum des Disauerstoffadduktes zeigt eine starke Bande bei 1137 cm^{-1} . Wurden K^{16}O_2 und $^{16}\text{O}_2$ durch K^{18}O_2 und $^{18}\text{O}_2$ ersetzt, verschob sich die Bande von 1137 zu 1073 cm^{-1} (Abbildung 1). Der beobachtete

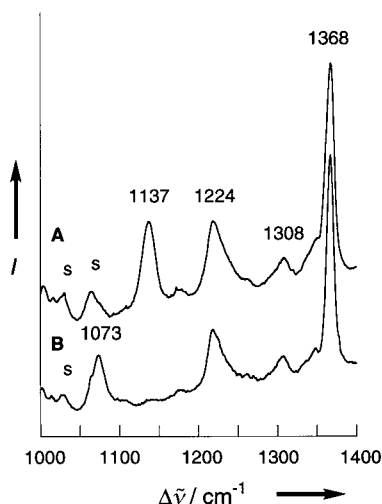


Abbildung 1. Hochfrequenzbereich des Resonanz-Raman-Spektrums des mit K^{16}O_2 und $^{16}\text{O}_2$ (Spektrum A) und des mit K^{18}O_2 und $^{18}\text{O}_2$ (Spektrum B) hergestellten Sauerstoffadduktes ($\text{THF}/\text{CH}_3\text{CN}$, -80°C , Anregung bei 413.1 nm , 20 mW).

Isotopeneffekt bei Verwendung von $^{18}\text{O}_2$ steht in guter Übereinstimmung mit dem Wert (65 cm^{-1}), der nach der Näherung des harmonischen Oszillators für die O-O-Streckschwingung berechnet wurde. Die Bande bei 1137 cm^{-1} wurde daher der O-O-Streckschwingung ($\nu(\text{O-O})$) zugeordnet. Die gemessene $\tilde{\nu}(\text{O-O})$ -Frequenz liegt sehr nah bei den Werten, die für Oxy-Cytochrom P450_{cam} (1140 cm^{-1})^[11] und entsprechende Sauerstoffaddukt-Modellverbindungen (1140 , 1147 cm^{-1}) bestimmt wurden.^[12] Es konnte keine spezifische Bande, die auf den Sauerstoffliganden zurückgeführt werden kann, im Bereich niedriger Frequenzen mit Soret-Anregung detektiert werden (z. B. 413.1 , 427.0 , 441.6 nm). Die Raman-aktive $\nu(\text{O-O})$ -Schwingung ist charakteristisch für Sauerstoffaddukte von Thiolat-koordiniertem Häm. Dagegen ist die $\nu(\text{O-O})$ -Schwin-

gung von Oxy-Häm mit einer Stickstoffbase als axialem Liganden Raman-inaktiv.^[13] Ein Thiolatlignand erhöht die Elektronendichte im Porphyrin- π^* -Orbital über das p_π -Orbital des Thiolates und das d_π -Orbital des Eisenzentrums und induziert so den Charge-Transfer-Übergang vom π^* - in das leere Fe-O- σ^* -Orbital der Oxy-Form. Dies führt zu einer Erhöhung der Intensität der $\nu(\text{O-O})$ -Bande.^[14] Damit belegen die vorliegenden Ergebnisse der Resonanz-Raman-Spektren die erfolgreiche Bildung des gewünschten Sauerstoffadduktes einer Thiolat-koordinierten Hämverbindung.

Dieses Sauerstoffaddukt war selbst bei 0°C noch stabil. Wir nahmen an, dass die erhöhte Stabilität im Wesentlichen auf eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Sauerstoffmolekül und den Hydroxygruppen der Binaphthylreste zurückzuführen ist. Um dies zu belegen, untersuchten wir, wie sich die Frequenz der O-O-Streckschwingung des Sauerstoffkomplexes bei Substitution der austauschbaren Protonen gegen Deuterium verändert. $\text{Fe}^{\text{III}}\text{-TCP-TG}$ wurde mehrere Stunden in $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$ sowie in $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CH}_3\text{CN}$ gerührt und dann vor der Messung der Resonanz-Raman-Spektren im Vakuum ca. 14 h getrocknet. Lediglich die $\nu(\text{O-O})$ -Schwingung des gebundenen Sauerstoff verschob sich durch den Austausch von CH_3OH gegen CD_3OD um 2 cm^{-1} zu höheren Frequenzen (Abbildung 2). Keine andere

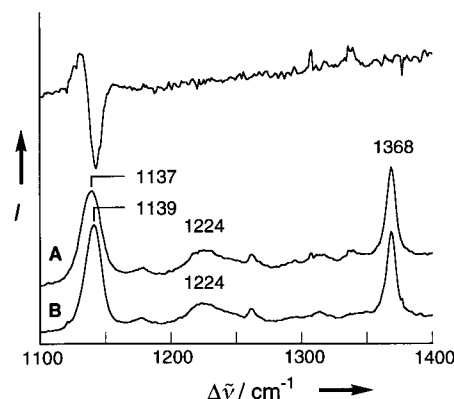


Abbildung 2. Ausgewählter Bereich des Resonanz-Raman-Spektrums des Disauerstoffadduktes in CH_3OH (Spektrum A) und in CD_3OD (Spektrum B) ($\text{THF}/\text{CH}_3\text{CN}$, -80°C , Anregung bei 413.1 nm , 20 mW); oberhalb dieser beiden Spektren ist das Differenzspektrum ($A - B$) dargestellt.

Schwingung wies eine Frequenzverschiebung auf, was bedeutet, dass der H/D-Austausch keine Auswirkungen auf das Porphyringerüst hat. Kitagawa und Mitarbeiter wiesen durch Resonanz-Raman-Spektroskopie das Vorliegen einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen gebundenem Disauerstoff und dem distalen Histidinrest in Oxycobalt-Myoglobin und Hämoglobin nach.^[15] Unsere Ergebnisse stimmen sehr gut mit den von diesen Autoren beschriebenen Befunden überein: Die Frequenzen der $\nu(\text{O-O})$ -Schwingung in D_2O sind auch hier $2\text{--}5\text{ cm}^{-1}$ höher als die, die in H_2O gemessen wurden. Wir folgern daraus, dass der gebundene Sauerstoff in **TCP-TG** mit den benachbarten austauschbaren Protonen wechselwirkt und dass das Disauerstoffaddukt von **TCP-TG** durch die Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Sauerstoffmolekül und den nach innen weisenden Hydroxygruppen stabilisiert wird, wie bereits anhand von Rechnungen, die im Zusam-

menhang mit dem Entwurf von **TCP-TG** durchgeführt worden waren, vorhergesagt (Schema 2).

Wir konnten somit nachweisen, dass Wasserstoffbrückenbindungen zu gebundenem Sauerstoff die Oxy-Komplexe von Globinen und entsprechenden Modellverbindungen mit axialem Stickstoffliganden stabilisieren.^[16] Das Vorliegen einer derartigen Wasserstoffbrückenbindung in Cytochrom P450 konnte hingegen bislang nicht erhärtet werden. Unseres Wissens liefert der hier vorgestellte Komplex **TCP-TG** den ersten direkten Beweis für eine Wasserstoffbrückenbindung zu Disauerstoff in einer Thiolat-koordinierten Oxyhämverbindung und legt damit nahe, dass diese Bindung eine signifikante Bedeutung auch für die Disauerstoffbindung und die O-O-Aktivierung durch Cytochrom P450 hat.^[17]

Experimentelles

TCP-TG: 7 (5.3 mg, 2.16×10^{-3} mmol) wurde in wasserfreiem Toluol (10 mL) gelöst und unter N_2 auf $50^\circ C$ erhitzt. $[Fe(CO)_5]$ (105 μL , 0.78 mmol) und eine Lösung von I_2 (6.8 mg, 26.8×10^{-3} mmol) in Toluol wurden zugefügt. Die Mischung wurde ca. 14 h im Dunkeln gerührt, danach mit Wasser versetzt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach Entfernung des Lösungsmittels und Trocknung wurde der Rückstand Flash-chromatographisch (Merck-Silicagel 60H, CH_2Cl_2) gereinigt. **TCP-TG** wurde als brauner Feststoff erhalten (3.6 mg, 1.47×10^{-3} mmol, 41 %).

Umsetzung von **TCP-TG** mit KO_2 : **TCP-TG** (0.2 mg, 8.2×10^{-5} mmol) wurde unter N_2 in THF (0.6 mL, 1.37×10^{-4} M) gelöst. Die Lösung wurde auf $-80^\circ C$ gekühlt und mit einer unter Zusatz von [2.2.2]Cryptand hergestellten Lösung von KO_2 (50 μL , CH_3CN , 1.65×10^{-3} M) versetzt. Die Inertgasatmosphäre wurde durch O_2 ersetzt. Die resultierende Lösung wurde UV/Vis- und Resonanz-Raman-spektroskopisch untersucht.

Die Resonanz-Raman-Spektren wurden mit einem SpectraPro-300i-Spektrometer (Acton Research Co.) mit 2400-Rillen-Beugungsgitter unter Verwendung eines Beamlok-2060-Kr-Ionen-Lasers (Spectra-Physics), eines holographischen Supernotch-Filters (Kaiser Optical) und eines mit flüssigem Stickstoff gekühlten LN-1100PB-CCD-Detektors (Princeton Instruments) aufgenommen. Die Spektren wurden in Lösung in rotierenden Probenzellen (2 cm Durchmesser, 1500 Umdrehungen pro Minute) bei $-80^\circ C$ unter Anregung bei 413.1 nm (20 mW), 90° Streugeometrie und 5 min Datensammlung aufgezeichnet. Die Frequenzen des Peaks wurden relativ zu denen von Inden und CCl_4 als Standard angegeben (Genauigkeit $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$). Während jedes Raman-Experimentes wurden UV/Vis-Spektren mit einem HAMAMATSU-PMA-11-CCD-Spektrophotometer mit einer Photal-MC-2530-Lichtquelle (D_2/W_2) aufgenommen.

Eingegangen am 27. Dezember 1999 [Z14474]

- [1] a) Y. Watanabe, J. T. Groves, *Enzymes* **1992**, 20, 405; b) P. Ortiz de Montellano, *Cytochrome P-450. Structure, Mechanism, and Biochemistry*, 2. Aufl., Plenum, New York, **1995**; c) M. Sono, M. P. Roach, E. D. Coulter, J. H. Dawson, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 2841; d) H. Shimada, S. G. Sligar, H. Xeom, Y. Ishimura in *Oxygenase and Model Systems* (Hrsg.: F. Funabiki), Kluwer Academic, Dordrecht, **1997**, S. 195–221, zit. Lit.
- [2] T. L. Poulos, B. C. Finzel, I. C. Gunsalus, G. C. Wagner, J. Kraut, *J. Biol. Chem.* **1984**, 260, 16122.
- [3] a) M. Imai, H. Shimada, Y. Watanabe, Y. Matsushima-Hibiya, R. Makino, H. Koga, T. Horiguchi, Y. Ishimura, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1989**, 86, 7823; b) N. C. Gerber, S. G. Sliger, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 8742; c) M. Vidakovic, S. G. Sligar, H. Li, T. L. Poulos, *Biochemistry* **1998**, 37, 9211.
- [4] a) J. H. Dawson, *Science* **1988**, 240, 433; b) T. L. Poulos, *Adv. Inorg. Biochem.* **1988**, 7, 1.
- [5] Typische Beispiele: a) H. Ogoshi, H. Sugimoto, Z. Yoshida, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 27, 2289; b) J. P. Collman, S. E. Groh, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1391; c) H. Patzelt, W.-D. Woggon, *Helv. Chim. Acta.* **1992**, 75, 523; d) T. Higuchi, S. Uzu, M. Hirobe, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7051; e) N. Ueyama, N. Nishikawa, Y. Yamada, T. Okamura, A. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 12826; f) H. Volz, M. Holtzbecher, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1510; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1442.
- [6] a) C. K. Chang, D. Dolphin, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 1607; b) M. Schappacher, L. Ricard, J. Fisher, R. Weiss, E. Bill, R. Montiel-Montoya, H. Winkler, A. X. Trautwein, *Eur. J. Biochem.* **1987**, 168, 419; c) D. El-Kasmi, C. Tetreau, D. Lavatte, M. Momenteau, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6041.
- [7] F. Tani, S. Nakayama, M. Ichimura, N. Nakamura, Y. Naruta, *Chem. Lett.* **1999**, 729.
- [8] a) Y. Naruta, F. Tani, N. Ishihara, K. Maruyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6865; b) Y. Naruta, F. Tani, K. Maruyama, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 533.
- [9] Das gestaffelte Isomer,^[8a] in dem die Binaphthalinbrücken auf der oberen und der unteren Seite der Hämebene unterschiedliche Positionen einnehmen, ist in Schema 1 nicht gezeigt.
- [10] E. McCandlish, A. R. Mikszal, M. Nappa, A. Q. Sprenger, J. S. Valentine, J. D. Stong, T. G. Spiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4268.
- [11] a) S. Hu, A. J. Schneider, J. R. Kincaid, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4815; b) T. Egawa, T. Ogura, R. Makino, Y. Ishimura, T. Kitagawa, *J. Biol. Chem.* **1991**, 266, 10246; c) I. D. G. Macdonald, S. G. Sligar, J. F. Christian, M. Unno, P. M. Champion, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 376.
- [12] G. Chottard, M. Schapacher, L. Ricard, R. Weiss, *Inorg. Chem.* **1984**, 23, 4557.
- [13] H. Brunner, *Naturwissenschaften* **1974**, 61, 129.
- [14] M. Tsubaki, N.-T. Yu, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1981**, 78, 3581.
- [15] T. Kitagawa, M. R. Ondrias, D. L. Rousseau, M. Ikeda-Saito, T. Yonetani, *Nature* **1982**, 298, 869.
- [16] a) M. Momenteau, C. A. Reed, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 659; b) G. B. Jameson, J. A. Ibers in *Bioinorganic Chemistry* (Hrsg.: I. Bertini, H. B. Gray, S. Lippard, J. Valentine), University Science Books, California, **1994**, S. 167–252, zit. Lit.
- [17] Anmerkung bei der Korrektur (7. April 2000): Kristallstrukturanalysen der Katalysezwischenstufen, darunter auch des Oxykomplexes, von Cytochrom P450 wurden kürzlich beschrieben: I. Schlichting, J. Berendzen, K. Chu, A. M. Stock, S. A. Maves, D. E. Benson, R. M. Sweet, D. Ringe, G. A. Petsko, S. G. Sligar, *Science* **2000**, 287, 1615.

Konstante Selektivitätsbeziehungen bei Additionsreaktionen von Carbanionen**

Roland Lucius und Herbert Mayr*

Professor Rolf Saalfrank zum 60. Geburtstag gewidmet

Reaktionen von Carbokationen und verwandten Elektrophilen mit ungeladenen Nucleophilen folgen der durch Gleichung (1) beschriebenen Lineare-Freie-Enthalpie-Beziehung (E = Elektrophilie-, N = Nucleophilieparameter, s = nucleophilspezifischer Steigungsparameter).^[1]

$$\lg k (20^\circ C) = s(N+E) \quad (1)$$

[*] Prof. Dr. H. Mayr, Dipl.-Ing. R. Lucius
Department Chemie
Ludwig-Maximilians-Universität München
Butenandtstraße 5–13 (Haus F), 81377 München
Fax: (+49) 89-2180-7717
E-mail: hmy@cup.uni-muenchen.de

[**] Wir danken Herrn Dipl.-Chem. R. Loos für die Untersuchung von **3g** und dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung.

- [1] a) Y. Watanabe, J. T. Groves, *Enzymes* **1992**, 20, 405; b) P. Ortiz de Montellano, *Cytochrome P-450. Structure, Mechanism, and Biochemistry*, 2. Aufl., Plenum, New York, **1995**; c) M. Sono, M. P. Roach, E. D. Coulter, J. H. Dawson, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 2841; d) H. Shimada, S. G. Sligar, H. Xeom, Y. Ishimura in *Oxygenase and Model Systems* (Hrsg.: F. Funabiki), Kluwer Academic, Dordrecht, **1997**, S. 195–221, zit. Lit.
- [2] T. L. Poulos, B. C. Finzel, I. C. Gunsalus, G. C. Wagner, J. Kraut, *J. Biol. Chem.* **1984**, 260, 16122.
- [3] a) M. Imai, H. Shimada, Y. Watanabe, Y. Matsushima-Hibiya, R. Makino, H. Koga, T. Horiguchi, Y. Ishimura, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1989**, 86, 7823; b) N. C. Gerber, S. G. Sliger, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 8742; c) M. Vidakovic, S. G. Sligar, H. Li, T. L. Poulos, *Biochemistry* **1998**, 37, 9211.
- [4] a) J. H. Dawson, *Science* **1988**, 240, 433; b) T. L. Poulos, *Adv. Inorg. Biochem.* **1988**, 7, 1.
- [5] Typische Beispiele: a) H. Ogoshi, H. Sugimoto, Z. Yoshida, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 27, 2289; b) J. P. Collman, S. E. Groh, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1391; c) H. Patzelt, W.-D. Woggon, *Helv. Chim. Acta.*