

- [18] J. Ruwwe, J. M. Martín-Alvarez, C. R. Horn, E. B. Bauer, S. Szafert, T. Lis, F. Hampel, P. C. Cagle, J. A. Gladysz, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3931.
- [19] a) M. Mori, *Top. Organomet. Chem.* **1998**, 1, 131; b) für eine $C\equiv C$ -Addition an eine $[Cl_2L_2Ru=CHPh]$ -Verbindung siehe: T. M. Trnka, M. W. Day, R. H. Grubbs, *Organometallics* **2001**, 20, 3845.
- [20] T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 18.
- [21] E. B. Bauer, F. Hampel, J. A. Gladysz, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [22] CCDC-171481 – CCDC-171486 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos über www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html erhältlich (oder können bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: Cambridge Crystallographic Data Centre, 12, Union Road, Cambridge CB2 1EZ; Fax: (+44) 1223-336-033; oder deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [23] W. Mohr, J. Stahl, F. Hampel, J. A. Gladysz, *Inorg. Chem.* **2001**, 40, 3263.
- [24] a) T. B. Peters, Q. Zheng, J. Stahl, J. C. Bohling, A. M. Arif, F. Hampel, J. A. Gladysz, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 641, 53; b) W. Mohr, T. B. Peters, J. C. Bohling, F. Hampel, A. M. Arif, J. A. Gladysz, *C. R. Chim.* **2002**, 5, 111.
- [25] 7: CD_2Cl_2 ($-40^\circ C$, Löslichkeitsgrenze), $[D]_8$ Toluol ($-90^\circ C$; ^{13}C -NMR-Signale *i/p* zu P); 10: $[D]_8$ THF ($-120^\circ C$; ^{13}C -NMR-Signale *i/p* zu P; 1H - und ^{13}C -NMR-Signale der CH_3 -Gruppen); 11: $[D]_8$ THF ($-120^\circ C$; ^{13}C -Signale *i/p* zu P; 1H - und ^{13}C -NMR-Signale der $C(CH_3)_3$ -Gruppen).
- [26] CH_2Cl_2 , 100 mVs⁻¹, E° gegen SCE (Ferrocen = 0.46 V), 10/9: E_{pa} 1.259/1.261 V, E_{pc} 1.168/1.143 V, E° 1.214/1.202 V, ΔE 91/118 mV.
- [27] Unseres Wissens wären die besten Analoga Biphenyle, deren o/o' - und o'/o' -Positionen durch Methylenbrücken verbunden sind. Systeme mit bis zu vier Methylengruppen sind beschrieben worden: K. Müllen, W. Heinz, F.-G. Klärner, W. R. Roth, I. Kindermann, O. Adamczak, M. Wette, J. Lex, *Chem. Ber.* **1990**, 123, 2349.
- [28] a) A. Tanatani, M. J. Mio, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1792; b) A. Tanatani, T. S. Hughes, J. S. Moore, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 335; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 325.

cis-trans-Selektivität enzymkatalysierter Additionen an 4-substituierte Cyclohexanone – Korrelation mit dem Prelog/Ringold-Modell der enzymatischen Hydrierung**

Franz Effenberger,* Jürgen Roos und Christoph Kobler

Professor Lutz F. Tietze zum 60. Geburtstag gewidmet

V. Prelog und Mitarbeiter nutzten als erste die konformative Stabilität cyclischer Ketone und Alkohole, um Aussagen über die Topographie des aktiven Zentrums von Enzymen zu machen.^[1] Die enzymatische Hydrierung 4-substituierter Cyclohexanone mithilfe der NADH-abhängigen Pferdeleber-Alkoholdehydrogenase (LADH) erwies sich dabei als

[*] Prof. Dr. F. Effenberger, Dr. J. Roos, Dipl.-Chem. C. Kobler
Institut für Organische Chemie
Universität Stuttgart
Pfaffenwaldring 55, 70569 Stuttgart (Deutschland)
Fax: (+49) 711-685-4269
E-mail: franz.effenberger@po.uni-stuttgart.de

[**] Enzymkatalysierte Reaktionen, 44. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Degussa AG gefördert. Herrn Dr. B. Miehlich danken wir für die Modeling-Rechnungen und Frau Dr. A. Baro für die Hilfe beim Abfassen des Manuskripts. – 43. Mitteilung: F. Effenberger, S. Oßwald, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 2581-2587.

besonders geeignet. Wenn man von einer räumlich festgelegten Anordnung der Aminosäurereste und des NADH bei der Übertragung des „Hydrid-Ions“ im Enzym-Substrat-Komplex ausgeht, muss für die Bildung von *cis*- und *trans*-Isomeren eine unterschiedliche Fixierung der Cyclohexanonmoleküle im aktiven Zentrum verantwortlich sein. H. J. Ringold und Mitarbeiter haben aufbauend auf den Vorstellungen von Prelog den Einfluss von Substituenten in 3- und 4-Position von Cyclohexanon auf die Stereochemie der LADH-katalysierten Hydrierung untersucht.^[2] Aus umfangreichen Korrelationen von Hydrierungsgeschwindigkeiten und Stereochemie der Produktbildung wurde ein Modell für zwei Typen von Enzym-Substrat-Komplexen abgeleitet, mit dem die Stereoselektivität der Hydrierung plausibel erklärt werden konnte.^[2] Danach sollte bei „waagerechter“ Positionierung des Cyclohexanonmoleküls im aktiven Zentrum das *cis*-Isomer, bei „senkrechter“ das *trans*-Isomer gebildet werden (Abbildung 1).^[2b] Obwohl inzwischen Kristallstrukturanalysen der LADH vorliegen^[3a,b] und für die Drosophila-ADH auch die Struktur von Keton-Enzym-Addukten bestimmt wurde,^[3c] fand man keine Bestätigung des Prelog/Ringold-Modells der Stereoselektivität der Cyclohexanonhydrierung.

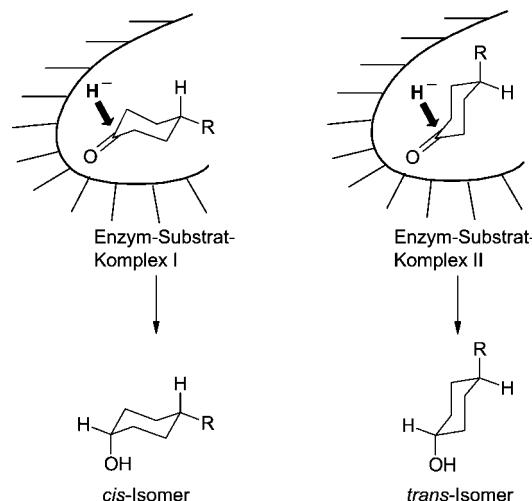


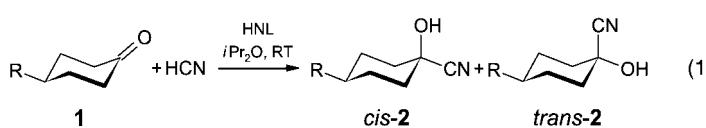
Abbildung 1. Bildung des *cis*- und des *trans*-Alkohols bei der LADH-katalysierten Hydrierung von 4-substituierten Cyclohexanonen.^[2b]

Die NADH-abhängige enzymatische Hydrierung von Carbonylverbindungen ist mechanistisch mit der durch Hydroxynitril-Lyasen (HNL) katalysierten Addition von Blausäure an Carbonylverbindungen zu Cyanhydrinen vergleichbar;^[4] in beiden Fällen ist die primäre Addition des Nucleophils, Hydrid bzw. Cyanid, für die Stereochemie der Produktbildung entscheidend. Die HNL-katalysierte Addition von Blausäure an prochirale Aldehyde und alicyclische Ketone zu optisch aktiven Cyanhydrinen ist in den letzten Jahren intensiv untersucht worden.^[5, 6]

Hier berichten wir über entsprechende Reaktionen mit 4-substituierten Cyclohexanonen. Dabei interessierte uns zum einen, inwieweit das Prelog/Ringold-Modell auf die HNL-katalysierte Addition zutrifft, zum anderen der stereo-selektive Zugang zu 4-substituierten Cyclohexanonyanhydri-

drinen als Vorstufen substituierter Tetrosäuren, die als Herbizide oder Insektizide Bedeutung haben.^[7] Bisher sind nur wenige Synthesen 4-substituierter Cyclohexanoncyanhydrine beschrieben.^[8-10] In allen Fällen wurden Isomerengemische mit einem *cis:trans*-Verhältnis von 1:2 für das 4-Methyl- und von 1:3 für das 4-*tert*-Butylderivat erhalten. Da diese Isomerenverhältnisse identisch mit denen der basisenkatalysierten Reaktion sind,^[10a] kann man annehmen, dass sie dem thermodynamischen Gleichgewicht entsprechen.

Für die enzymkatalysierte Synthese der 4-substituierten Cyclohexanoncyanhydrine **2** wurden die Hydroxynitril-Lyasen aus Mandeln ((*R*)-PaHNL) und Maniok ((*S*)-MeHNL) eingesetzt. Die Cyclohexanone **1** sind gute Substrate für beide Enzyme [Gl. (1)], die eine hohe *trans*- bzw. *cis*-Selektivität



zeigen (Tabelle 1). Die Isomere wurden anhand der NMR-Spektren durch Vergleich mit Literaturdaten identifiziert.^[11] Die (*R*)-PaHNL-katalysierte Umsetzung lieferte mit allen Substraten **1** nahezu vollständig die *trans*-Produkte, die (*S*)-MeHNL-katalysierte fast ausschließlich die *cis*-Produkte (Tabelle 1). Lediglich bei 4-Methylcyclohexanon **1a** war die Stereoselektivität gering. Die Reaktionsgeschwindigkeit war mit der (*S*)-MeHNL größer als mit der (*R*)-PaHNL. Auch die sterisch anspruchsvollen Substrate **1e** und **1f** wurden von der (*S*)-MeHNL schnell umgesetzt (Tabelle 1).

Nach der Röntgenstrukturanalyse^[4] ist das aktive Zentrum der MeHNL über einen engen Kanal zugänglich und weist eine kleine (S_1) und eine größere Bindungstasche (S_2) auf. In der mit Aceton komplexierten MeHNL ist die Carbonylgruppe des Substrats über H-Brücken an Thr11 und Ser80 gebunden.^[4] Während bei der Hydrierung mit der LADH das Hydrid-Ion von oben an der Cyclohexanon-Carbonylgruppe angreift (Abbildung 1), addiert das Cyanid in der MeHNL-katalysierten Reaktion von unten,^[4] sodass nach dem Prelog/Ringold-Modell bei „senkrecht“ angeordnetem Cyclohexanonring das *cis*-Isomer entstehen sollte. Die Überlagerung der Struktur der katalytisch inaktiven Mutante MeHNL-Ser80Ala im Komplex mit Acetoncyanhydrin mit der

MeHNL-Aceton-Struktur verdeutlicht, dass das Cyanhydrin in gleicher Weise fixiert ist.^[12]

Mit Annahme dieser Fixierung im aktiven Zentrum, der Sesselkonformation des Cyclohexanrings und der bevorzugten äquatorialen Lage der *tert*-Butylgruppe^[13] kann mittels Molecular-Modeling-Rechnungen an **2e** die *cis*-Selektivität der MeHNL sehr gut gedeutet werden. Das über H-Brücken zu Thr11 und Ser80 im aktiven Zentrum gebundene, „senkrecht“ angeordnete *cis*-**2e** (Abbildung 2 a) passt genau in den

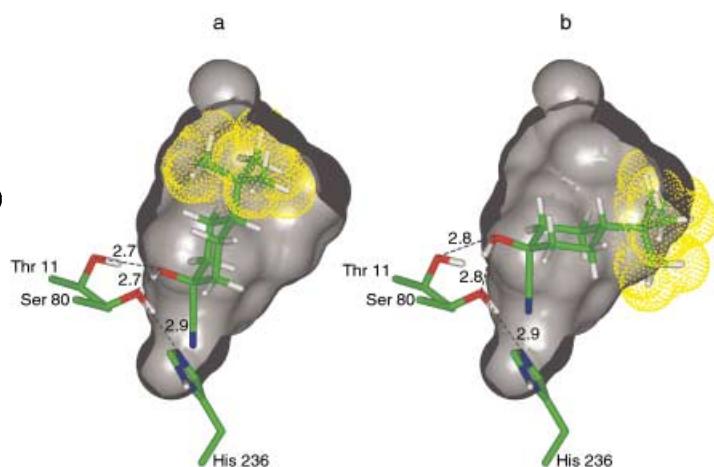


Abbildung 2. Durch Molecular Modeling erhaltene *cis*- (a) und *trans*-Konformation (b) von 4-*tert*-Butylcyclohexanoncyanhydrin **2e** im aktiven Zentrum der (*S*)-MeHNL.

Kanal und das aktive Zentrum, während das entsprechend „waagerecht“ fixierte *trans*-**2e** deutlich mit der Kanalwand kollidiert (Abbildung 2 b). Dieses Modell erklärt auch die geringe Stereoselektivität beim 4-Methylderivat **2a**, bei dem beide Anordnungen des Edukt-Cyclohexanons, „senkrecht“ und „waagerecht“, sterisch möglich sind. Es ist deshalb auch nicht erstaunlich, dass die Isomerenverhältnisse bei der Addition an **1a** schwanken und z. B. von der Enzymaktivität und den Reaktionsbedingungen ganz allgemein abhängen.

Das durch MeHNL-katalysierte Umsetzung von **1f** erhaltenen Hauptisomer des Cyanhydrins **2f** konnte als *p*-Nitrobenzoyl-Derivat kristallisiert werden. Die Röntgenstrukturanalyse^[14] dieses Derivats (Abbildung 3) lieferte den ein-

Tabelle 1. Synthese der Cyclohexanoncyanhydrine **2** durch (*S*)-MeHNL- und (*R*)-PaHNL-katalysierte Addition von HCN an die 4-substituierten Cyclohexanone **1** [Gl. (1)] und Vergleich mit der Addition ohne Enzymkatalyse.^[a]

R	t [h]	(<i>S</i>)-MeHNL ^[b]		(<i>R</i>)-PaHNL ^[b]		ohne Enzym ^[c]	
		Umsatz [%]	<i>cis:trans</i> [%]	Umsatz [%]	<i>cis:trans</i> [%]	Umsatz [%]	<i>cis:trans</i> [%]
a Me	2	80	35:65	1.5	99	3:97	4
b Et	5	quant.	74:26	22	99	2:98	0.5
c Pr	5	93	96:4	31	83	2:98	<1
d <i>i</i> Pr	5	quant.	97:3	22	94	1:99	<1
e <i>t</i> Bu	3	82	99:1	216	50	10:90	2
f H ₂ C=CMe	9	99	98:2	24	99	1:99	2.5
g Ph	3	95	99:1	264	71	4:96	28

[a] Das Trägermaterial wurde wie beschrieben^[5] vorbehandelt. [b] Die Substrate **1** (1 mmol) und HCN (150 μ L, 3.9 mmol) wurden in 5 mL Diisopropylether mit der (*S*)-MeHNL (180 U) bzw. (*R*)-PaHNL (200 U) umgesetzt. Umsätze und Isomerenverhältnisse wurden nach Acetylierung gaschromatographisch bestimmt. [c] Die Enzymlösung wurde durch ein entsprechendes Volumen an Natriumcitrat-Puffer (pH 5.4) ersetzt. Die Reaktionszeiten waren die gleichen wie bei den (*R*)-PaHNL-katalysierten Umsetzungen.

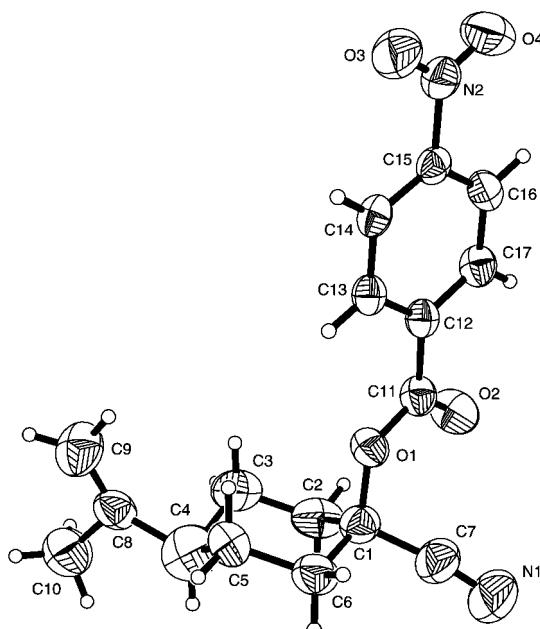


Abbildung 3. Struktur des *p*-Nitrobenzoyl-Derivats **2f** im Kristall.

deutigen experimentellen Beweis für die Bildung des *cis*-Isomers (Tabelle 1) und bestätigt somit auch die Modeling-Rechnungen für das *tert*-Butylderivat **2e**. Die *trans*-Selektivität der PaHNL lässt sich bisher nicht erklären, da die Struktur dieses Enzyms erst in Ansätzen bekannt ist.^[15]

Eingegangen am 26. November 2001 [Z18279]

- [1] a) V. Prelog, *Pure Appl. Chem.* **1964**, *9*, 119–130; b) H. Dutler, M. J. Coon, A. Kull, A. Vogel, G. Waldvogel, V. Prelog, *Eur. J. Biochem.* **1971**, *22*, 203–212; c) J. Rétey, J. A. Robinson, *Stereospecificity in Organic Chemistry and Enzymology*, Verlag Chemie, Weinheim, **1982**, S. 73–82.
- [2] a) J. M. H. Graves, A. Clark, H. J. Ringold, *Biochemistry* **1965**, *4*, 2655–2671; b) J. B. Jones in *Applications of Biochemical Systems in Organic Chemistry, Part I* (Hrsg.: J. B. Jones, C. J. Sih, D. Perlman), Wiley, New York, **1976**, S. 15–18.
- [3] a) S. Al-Karadaghi, E. S. Cedergren-Zeppezauer, S. Hövmoller, K. Petratos, H. Terry, K. S. Wilson, *Acta Crystallogr. Sect. D* **1994**, *50*, 793–807; b) S. Ramaswamy, H. Eklund, B. V. Plapp, *Biochemistry* **1994**, *33*, 5230–5237; c) J. Benach, S. Atrian, R. Gonzalez-Duarte, R. Ladenstein, *J. Mol. Biol.* **1999**, *289*, 335–355.
- [4] H. Lauble, S. Förster, B. Miehlich, H. Wajant, F. Effenberger, *Acta Crystallogr. Sect. D* **2001**, *57*, 194–200.
- [5] a) F. Effenberger, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1609–1619; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1555–1564; b) F. Effenberger in *Stereoselective Biocatalysis* (Hrsg.: R. N. Patel), Marcel Dekker, New York, **2000**, S. 321–342.
- [6] a) M. Schmidt, H. Griengl, *Top. Curr. Chem.* **1999**, *200*, 193–226; b) R. J. H. Gregory, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3649–3682.
- [7] R. Fischer, B. W. Krüger, H.-J. Santel, M. Dollinger, U. Wachendorff-Neumann, C. Erdelen (Bayer AG), Ger. Offen. DE 4337853, **1995** [Chem. Abstr. **1995**, *123*, 32947p].
- [8] a) R. D. Desai, R. F. Hunter, G. Khan, G. S. Saharia, *J. Chem. Soc.* **1936**, 416–419; b) G. A. Kraus, K. Frazier, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4820–4825.
- [9] L. Munday, *J. Chem. Soc.* **1964**, 1413–1416.
- [10] a) R. W. Freerksen, D. S. Watt, *Synth. Commun.* **1976**, *6*, 447–451; b) H. Ohno, A. Mori, S. Inoue, *Chem. Lett.* **1993**, 375–378.
- [11] M. Mousseron, J.-M. Kamenka, M. R. Darvich, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 208–211.

- [12] H. Lauble, B. Miehlich, S. Förster, H. Wajant, F. Effenberger, *Protein Sci.* **2001**, *10*, 1015–1022.
- [13] a) J. M. A. Baas, B. van de Graaf, A. van Veen, B. M. Wepster, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1980**, *99*, 228–233; b) E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Wilen, G. A. Mair, *Conformational Analysis*, Interscience, New York, **1965**, S. 436–443.
- [14] CCDC-174989 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos über www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html erhältlich (oder können bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: Cambridge Crystallographic Data Centre, 12, Union Road, Cambridge CB2 1EZ; Fax: (+44) 1223-336-033; oder deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [15] I. Dreveny, K. Gruber, A. Glieder, A. Thompson, C. Kratky, *Structure (Cambridge)* **2001**, *9*, 803–815.

[Ga₂₂{N(SiMe₃)₂}₁₀]²⁻: eine metallocide Clusterverbindung mit einer Variation des Ga₂₂-Gerüsts**

Andreas Schnepf,* Gregor Stößer und Hansgeorg Schnöckel*

Professor Walter Siebert zum 65. Geburtstag gewidmet

In den letzten Jahren hat sich die Chemie niedervalenter Aluminium- und Galliumverbindungen, die eine große Vielfalt von Al- oder Ga-Gerüsten aufweisen, schnell entwickelt.^[1–4] Innerhalb einer kurzen Zeitspanne wurden sowohl zwei Al₂₂-Cluster^[5, 6] als auch drei Ga₂₂-Cluster^[7–9] mit unterschiedlichen Synthesemethoden hergestellt. Bei den Al₂₂-Clustern ist in einzigartiger Weise ein ikosaedrisches Al₁₂-Gerüst über Al-Al-Bindungen mit zehn AlX₂-Resten (X = Cl, Br) verbunden, und die Spitzen des Al₁₂-Ikosaeders sind mit Donormolekülen wie THF abgesättigt. Dagegen weisen sämtliche Ga₂₂-Cluster ein Gerüst von 14 „nackten“ Ga-Atomen auf, wobei ein zentrales Ga-Atom von 13 Ga-Atomen in einer modifiziert kuboktaedrischen Form umgeben ist. Die acht äußeren ligandentragenden Ga-Atome befinden sich über den acht Vierecksflächen des modifizierten Kuboktaeders. Die Stabilität dieser neutralen [Ga₂₂R₈]-Cluster **1** wurde zum einen auf den Jellium-Zustand im Ga₂₂⁸⁺-Kation (58 Elektronen)^[7] und zum anderen auf die der Ga(III)-Hochdruckmodifikation ähnliche Anordnung der Ga-Atome zurückgeführt.^[9] Wir beschreiben hier die Herstellung und Struktur von [Ga₂₂{N(SiMe₃)₂}₁₀]²⁻·[Li₄Br₂·10 THF]²⁺, einer Verbindung mit [Ga₂₂R₁₀]²⁻-Clustern **2**, bei denen die mittlere Oxidationszahl der Ga-Atome derjenigen in **1** entspricht: +0.36. Umso erstaunlicher sind deshalb die völlig unterschiedlichen Strukturen der beiden Ga₂₂-Gerüste in den Clustertypen **1** und **2**.

[*] Dr. A. Schnepf, Prof. Dr. H. Schnöckel, Dipl.-Chem. G. Stößer
Institut für Anorganische Chemie
Universität Karlsruhe (TH)
Engesserstraße, Geb. 30.45, 76128 Karlsruhe (Deutschland)
Fax: (+49) 721-608-4854
E-mail: schnepf@acp9.chemie.uni-karlsruhe.de
hg@acp9.chemie.uni-karlsruhe.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.