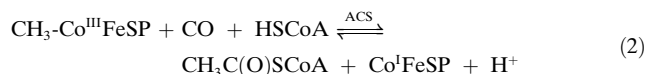
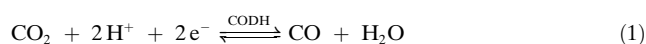


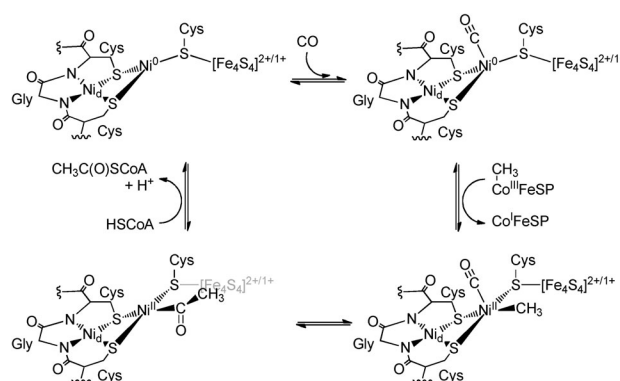
# Die Umsetzung von nickelgebundenem CO zum Thioester: Organometallchemie mit Bezug zum aktiven Zentrum der Acetyl-Coenzym-A-Synthase\*\*

Bettina Horn, Christian Limberg,\* Christian Herwig und Stefan Mebs

Die Kohlenstoffmonoxid-Dehydrogenase/Acetyl-Coenzym-A-Synthase (CODH/ACS) ist ein bifunktionales Enzym, das die Reduktion von  $\text{CO}_2$  zu CO [Gl. (1)] mit der Umwandlung von CO und Coenzym A (HSCoA) zu Acetyl-Coenzym A ( $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{SCoA}$ ), einem zentralen Stoffwechselprodukt, verknüpft [Gl. (2);  $\text{CH}_3\text{-Co}^{\text{III}}\text{FeSP}$  = methyliertes corrinoide Eisen-Schwefel-Protein].<sup>[1–3]</sup>



Nach der Erzeugung von CO innerhalb der CODH-Untereinheit des Enzyms wird dieses durch einen Kanal zum aktiven Zentrum der ACS-Untereinheit (A-Cluster) geleitet. Der A-Cluster besteht aus einer zweikernigen Ni-Einheit, die über einen Cysteinatrest an einen 4Fe-4S-Cluster gebunden ist (Schema 1, links oben).<sup>[3,4]</sup> An dieser Einheit wird ein Thioester, nichts anderes ist Acetyl-Coenzym A  $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{SR}$  ( $\text{R} = \text{CoA}$ ), ausgehend von einem Thiol (HSR), CO und einer Methyleinheit, die durch ein corrinoide Eisen-Schwefel-Protein (letztendlich ein Methyl-Cobal(III)amin) bereit gestellt wird, gebildet.<sup>[1–5]</sup> Obwohl in den letzten Jahren Erfolge im Bereich der Protein-Kristallographie zu einem erheblich verbesserten Verständnis im Hinblick auf die Struktur des aktiven Zentrums geführt haben,<sup>[4,6,7]</sup> ist der Mechanismus, über den die Reaktion in Gleichung (2) an der zweikernigen Einheit abläuft, weiterhin Gegenstand reger Diskussionen. Diese dauern, speziell in Bezug auf die Bindungssequenz der drei Substrate, nun schon seit über einem Jahrzehnt an.<sup>[1,4,8–10]</sup> Inzwischen herrscht Einklang darüber, dass HSCoA als letztes Substrat anbindet.<sup>[10,11]</sup> Zudem wird weitgehend akzep-



**Schema 1.** Ein von Fontecilla-Camps et al. vorgeschlagener Katalysezyklus der ACS.<sup>[4]</sup>

tiert, dass sich beide Ni-Atome im Ruhezustand des Enzyms in der Oxidationsstufe +II befinden und dass das distale  $\text{Ni}_d$ -Ion hauptsächlich der Stabilisierung der Struktur dient. Durch Reduktion des proximalen  $\text{Ni}_p$ -Atoms – entweder zu  $\text{Ni}^{\text{I}}$  oder sogar zu  $\text{Ni}^0$  – wird der aktive Zustand erzeugt, der nun in der Lage ist, eine Acetyleinheit ausgehend von CO und einer Methylspezies zu erzeugen.<sup>[12]</sup> Für diesen Prozess sind zwei Szenarien denkbar: 1) Als erstes wird eine  $\text{H}_3\text{C-Ni}^{\text{II}}$ -Einheit gebildet, gefolgt von CO-Insertion in die Ni-C-Bindung, oder 2) CO bindet zunächst an das reduzierte Ni-Atom, und daraufhin wird formal  $\text{CH}_3^+$  vom Cobalamin auf die resultierende Ni-CO-Spezies übertragen. Im Schema 1 ist ein Mechanismus abgebildet, der die Möglichkeit 2 favorisiert.<sup>[4]</sup>

Es existieren jedoch auch andere Vorschläge, die die Route 1 zugrunde legen,<sup>[12,13]</sup> und gegenwärtig geht eine der vorherrschenden Sichtweisen von einer zufälligen Anbindung („Random-Bindung“)<sup>[10,14]</sup> von entweder Methyl oder CO aus. In diesem Fall würden 1 und 2 simultan ablaufen.

Bioanorganische Modellverbindungen können wichtige Einblicke in die Funktionsweise der aktiven Zentren von Enzymen liefern: Sie geben Auskunft darüber, welche Reaktionswege vom Standpunkt der molekularen Chemie aus plausibel erscheinen, weil man aus diesem Bereich Präzedenzfälle kennt oder nicht kennt. Die CODH/ACS hat in der Vergangenheit Anreiz für die Synthese einer Vielzahl an strukturellen<sup>[2,9,15,16]</sup> und funktionellen<sup>[2,5,16,17]</sup> niedermolekularen Analoga geboten. Auf dem Weg zu funktionellen Modellen wurden zunächst einkernige wie auch zweikernige Ni-Komplexe synthetisiert, die die elementaren Schritte der ACS-Untereinheit nachempfinden.<sup>[18]</sup> So wurden erfolgreich

[\*] Dipl.-Chem. B. Horn, Prof. Dr. C. Limberg, Dr. C. Herwig, Dr. S. Mebs  
Humboldt-Universität zu Berlin, Institut für Chemie  
Brook-Taylor-Straße 2, 12489 Berlin (Deutschland)  
E-Mail: christian.limberg@chemie.hu-berlin.de  
Homepage: <http://www.chemie.hu-berlin.de/aglimberg>

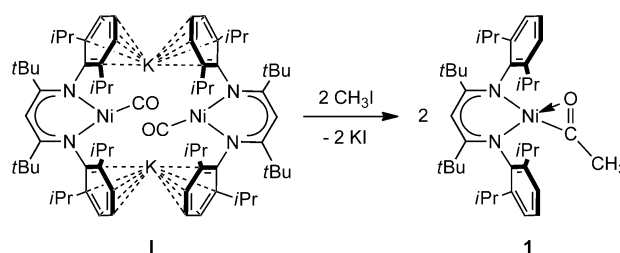
[\*\*] Wir danken dem Exzellenzcluster „Unifying Concepts in Catalysis“, gefördert von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), dem Fonds der Chemischen Industrie und der Humboldt-Universität zu Berlin für finanzielle Unterstützung. Weiterhin möchten wir uns für nützliche Diskussionen mit Prof. Dr. P. S. Pregosin, Prof. Dr. A. Togni und Prof. Dr. H. Dobbek bedanken. R. Metzinger und Dr. B. Braun danken wir für Röntgenstrukturanalysen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201105281> zu finden.

Methylgruppen von Cobalt auf  $\text{Ni}^{\text{I}}$  übertragen, und es existieren auch Belege für die oxidative Addition von Kohlenstoffelektrophilen an  $\text{Ni}^{\text{I}}$ .<sup>[16b]</sup> Aus der Organonickelchemie gibt es eine Vielzahl an Beispielen, die die Annahme bestätigen, dass CO in der Lage ist, in Ni-C-Bindungen zu inserieren.<sup>[17]</sup> Die Zugabe von CO zu zweikernigen thiolatkoordinierten Nickelverbindungen, die eine Nickel(II)-Methyleinheit aufweisen, führte zur Bildung von Thioestern.<sup>[5,19]</sup> Ein weiterer Durchbruch gelang kürzlich mit der schrittweisen Reaktion eines  $\text{Ni}^{\text{II}}\text{Ni}^{\text{I}}$ -Vorläuferkomplexes zunächst mit Methylcobaloxim und anschließend mit einem Thiolat. Der dabei gebildete  $\text{Ni}^{\text{II}}\text{Ni}^{\text{II}}$ -Komplex reagierte umgehend mit CO und ergab ein  $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{SCoA}$ -Analogon.<sup>[5a]</sup> Während all diese Ergebnisse bestätigen, dass ein Reaktionsweg über die einleitende Bildung einer  $\text{H}_3\text{C-Ni}$ -Einheit, gefolgt von CO Insertion, grundsätzlich möglich ist, gab es bislang noch keinen Präzedenzfall aus dem Bereich der Organonickelchemie, der die Route 2 bestätigt hätte, obwohl entsprechende Untersuchungen angeregt wurden<sup>[5a]</sup> und auch biochemische Resultate diese nahe legen.<sup>[14,20]</sup>

Hier stellen wir einen unseres Wissens nach einzigartigen Komplex mit einer Ni-CO-Einheit vor, der sukzessiv durch formale Übertragung einer  $\text{CH}_3^+$ -Gruppe zunächst in eine Ni-C(O) $\text{CH}_3$ -Verbindung überführt werden kann, die dann in der Reaktion mit einem Thiol einen Thioester liefert.

Vor Kurzem berichteten wir über die Verbindung  $\text{K}_2[\text{L}^{\text{tBu}}\text{Ni}(\text{CO})_2]$  (**1**;  $\text{L}^{\text{tBu}} = [\text{HC}(\text{C}(\text{tBu})\text{NC}_6\text{H}_3(\text{iPr})_2)_2]^-$ ),<sup>[21b]</sup> die aus der Reaktion eines reduzierten  $\beta$ -Diketiminato-Nickel-Distickstoffkomplexes<sup>[21a]</sup> mit CO hervorgegangen war. **1** enthält zwei Nickelatome in der Oxidationsstufe 0, die jeweils von einem  $\beta$ -Diketiminato- und einem CO-Liganden koordiniert werden.<sup>[21b]</sup> Diese thermisch stabile, aber hoch reaktive und luftempfindliche Verbindung ist auch über die Reduktion des Nickel(I)-Komplexes  $[\text{L}^{\text{tBu}}\text{Ni}(\text{CO})]$  mit  $\text{KC}_8$  zugänglich.<sup>[21b]</sup> Im Hinblick auf die geringe Koordinationszahl und Oxidationsstufe erschien die Ni-CO-Einheit in **1** ideal geeignet, um die Modellierung der Reaktionssequenz 2 zu verfolgen, die, wie bereits erwähnt, als eine mechanistische Option für die Bildung der Acetylgruppe im aktiven Zentrum der CODH/ACS erachtet wird. Als Methylierungsreagens zur Simulation des Cobalamin-Cofaktors für den Transfer von  $\text{CH}_3^+$  wurde Methyljodid gewählt. Entsprechend wurde **1** mit MeI umgesetzt, und nach geeigneter Aufarbeitung konnte ein diamagnetisches Produkt isoliert werden. Die  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopische Untersuchung einer  $\text{C}_6\text{D}_6$ -Lösung deutete auf die Anwesenheit einer Acetylgruppe ( $\delta(\text{C}(\text{O})\text{CH}_3) = 0.45 \text{ ppm}$ ) und damit auf die Bildung eines Nickel(II)-Acetylkomplexes  $[\text{L}^{\text{tBu}}\text{NiC}(\text{O})\text{CH}_3]$  (**1**) als Produkt hin (Schema 2). Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von **1** war ein Signal bei vergleichsweise tiefem Feld für die  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ -Einheit ( $\delta(\text{C}(\text{O})\text{CH}_3) = 243.8 \text{ ppm}$ ) zu beobachten, das für einen  $\eta^2$ -gebundenen Acetyligenanden charakteristisch ist.<sup>[22]</sup> Die Lage dieses Signals ist vergleichbar mit der des Nickel(II)-Acetylkomplexes  $[(\text{dppp})\text{Ni}\{\eta^2\text{-C}(\text{O})\text{CH}_3\}]^+$  (in Lösung als Teil eines Gleichgewichtes mit  $[(\text{dppp})\text{Ni}(\text{CO})(\text{CH}_3)]^+$  nachgewiesen;  $\delta(\text{C}(\text{O})\text{CH}_3) = 242.9 \text{ ppm}$ )<sup>[23]</sup> oder auch mit jener der Nickel(II)-Acylverbindung  $[(\text{dtbpe})\text{Ni}\{\eta^2\text{-C}(\text{O})\text{CH}_2\text{tBu}\}]^+$  ( $\delta(\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{tBu}) = 248.3 \text{ ppm}$ ).<sup>[24]</sup>



Schema 2. Synthese von **1**.

Aus verschiedenen Lösungsmitteln konnten Einkristalle gezüchtet werden, die für die Röntgenkristallstrukturanalyse geeignet waren. Die erhaltenen Einkristalle waren jedoch gegenüber der Röntgenstrahlung sehr empfindlich und zersetzten sich während der Datensammlung, sodass diese nie vervollständigt werden konnte. Durch Kombination der Anfangsphasen der Datensätze dreier Messungen (jeweils die ersten 60 Bilder) wurde jedoch die Aufklärung der molekularen Struktur von **1** möglich.<sup>[25]</sup> Der Komplex **1** weist eine statische Fehlordnung des Acetyligenanden auf; die entsprechenden zwei verschiedenen Konformationen sind in den Hintergrundinformationen abgebildet, Abbildung 1 zeigt lediglich die Hauptkomponente. Obwohl die Fehlordnung eine Diskussion der Bindungsparameter der Ni-Acetylgruppe einschränkt, wird offensichtlich, dass der Acetyligenand side on an die  $\text{L}^{\text{tBu}}\text{Ni}^{\text{II}}$ -Einheit bindet. Dies ist in Einklang mit den Ergebnissen der NMR-spektroskopischen Untersuchungen und wird für Nickelkomplexe eher selten beobachtet.<sup>[24]</sup>

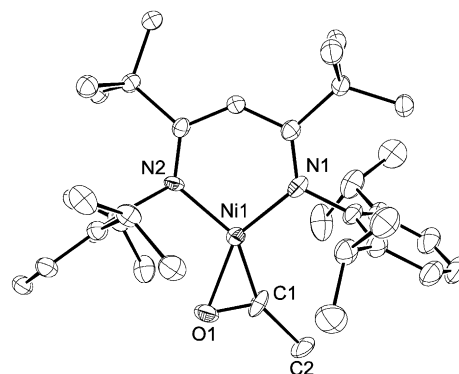


Abbildung 1. Molekülstruktur von **1** (ohne Wasserstoffatome; thermische Ellipsoide bei 50% Wahrscheinlichkeit). Aufgrund der Fehlordnung des Acetyligenanden werden die Bindungsparameter der Atome C1, C2 und O1 nicht diskutiert. Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°]: N1–Ni1 1.881(4), N2–Ni1 1.908(4); N1–Ni1–N2 99.61(15).

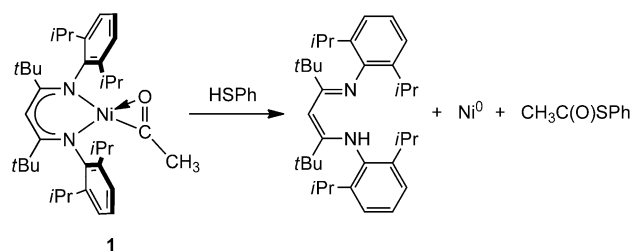
Um die Bindungssituation näher zu analysieren, wurden DFT-Rechnungen (Gaussian09, B3LYP/6-31G\*)<sup>[28]</sup> durchgeführt: Eine Geometrieoptimierung ausgehend von der in Abbildung 1 gezeigten Molekülstruktur konvergierte tatsächlich zu einer Struktur mit einer Acetyleinheit in einem Side-on-Bindungsmodus, wodurch das Ergebnis der Kristallstrukturanalyse gestützt wird. Eine Natural-Bond-Orbital-Analyse (NBO-Analyse) zeigte, dass der Aufbau der Ver-

bindung über die Wechselwirkung eines  $\text{Ni}^{\text{II}}$ -Ions mit einem negativ geladenen Liganden  $\text{L}^{\text{Bu}}$  und einem negativ geladenen Acetyligen (C(O)CH<sub>3</sub>)<sup>−</sup> verstanden werden kann. Obwohl die NBO-Analyse eine Bindung zwischen Ni und dem Acetylkohlenstoffatom ermittelt, besteht das entsprechende Bindungsorbital nur zu 31 % aus einem Atomorbital des Ni und zu 69 % aus einem C-Atomorbital, was eine Einstufung als hoch polare Bindung rechtfertigt und die Bindungselektronen, wie beschrieben, dem Kohlenstoffatom der Acetylgruppe zuweist. Bemerkenswert ist, dass die Stabilisierungsenergie, die sich durch Donor-Akzeptor-Wechselwirkungen zwischen freien Valenzorbitalen am Ni-Atom und den freien Elektronenpaaren des Acetylsauerstoffatoms bzw. den  $\pi$ -Elektronen der CO-Bindung ergibt, in Summe 320 kJ mol<sup>−1</sup> beträgt. Dieser Wert ist vergleichbar mit den Stabilisierungsenergien, die jeweils aus den Wechselwirkungen der freien Elektronenpaare an jedem N-Atom mit leeren Nickelvalenzorbitalen (190 und 350 kJ mol<sup>−1</sup> für die zwei verschiedenen N-Atome) im selben Molekül resultieren. Der spitze Ni-C-O-Winkel sollte somit auf die Stabilisierung des Moleküls durch Wechselwirkung der Valenzelektronen des Sauerstoffs mit leeren Nickelorbitalen zurückzuführen sein. Darüber hinaus wurde die Struktur des hypothetischen Moleküls [ $\text{L}^{\text{Bu}}\text{Ni}(\text{CO})(\text{CH}_3)$ ] (**2**) optimiert und seine Energie mit der von **1** verglichen, um zu beurteilen, ob **2** prinzipiell ein Intermediat auf dem Weg zu **1** darstellen könnte, analog zu dem von Fontecilla-Camps et al. vorgeschlagenen Mechanismus (Schema 1).<sup>[4]</sup> Es zeigte sich, dass die freie Energie von **2** bei Raumtemperatur nur 39,7 kJ mol<sup>−1</sup> höher liegt als die von **1**. Das heißt, dass **2** in der Tat ein Intermediat der in Schema 2 abgebildeten Reaktion darstellen könnte. Um dies jedoch definitiv belegen oder ausschließen zu können, müsste das gesamte Energieprofil berechnet werden, was ausgehend von **1** und CH<sub>3</sub>I problematisch ist.

Darüber hinaus war es von Interesse, die Absorptionsbanden der Ni- $\eta^2$ -Acetyl-Einheit im IR-Spektrum zuzuordnen. In der charakteristischen Region für Acetylgruppen mit einem Side-on-Bindungsmodus<sup>[22,24]</sup> war eine Absorptionsbande bei 1584 cm<sup>−1</sup> auszumachen. Um die Zuordnung der Bande zur CO-Streckschwingung zu verifizieren, wurde das <sup>13</sup>C-Isotopologe von **1** durch Einsatz von <sup>13</sup>CO bei der Synthese des Vorläuferkomplexes **1** hergestellt. Tatsächlich unterschied sich dessen IR-Spektrum von dem des <sup>12</sup>C-Isotopologen nur in der Lage der Absorptionsbande für die  $\nu(\text{CO})$ -Valenzschwingung, die zu 1545 cm<sup>−1</sup> verschoben erschien. Die beobachtete Isotopenverschiebung ( $\Delta\nu(^{12}\text{CO}-^{13}\text{CO}) = 39 \text{ cm}^{-1}$ ) ist in guter Übereinstimmung mit dem berechneten Wert ( $\nu(^{12}\text{CO}) = 1628 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu(^{13}\text{CO}) = 1590 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\Delta\nu(^{12}\text{CO}-^{13}\text{CO}) = 38 \text{ cm}^{-1}$ ).<sup>[28]</sup>

Im Unterschied zu anderen  $\beta$ -Diketiminato-Nickel-X-Komplexen<sup>[21]</sup> ist **1** im Kontakt mit Wasser stabil, wie mithilfe von NMR-spektroskopischen Untersuchungen gezeigt werden konnte (bei Zusatz von äquimolaren Mengen Wasser verblieb auch nach 3 Tagen der Hauptbestandteil der Probe unzerlegt). Nach dem erfolgreichen Aufbau einer Acetylgruppe ausgehend von CO und CH<sub>3</sub><sup>+</sup>, in einer Weise, die sich vor dem Hintergrund der ACS-Reaktivität diskutieren lässt, stellte sich die Frage, ob auch der nächste Schritt der ACS-Reaktionssequenz – die C-S-Bindungsknüpfung – innerhalb

desselben Systems nachempfunden werden kann. Ein Präzedenzfall für eine erfolgreiche Modellierung dieses Schrittes ausgehend von Thiolen existiert bereits.<sup>[17a,b]</sup> In einem NMR-Experiment wurde daher eine Lösung aus 10 mg von **1** in 0,6 mL [D<sub>8</sub>]THF mit 1,5 Äquivalenten Thiophenol, das hier als HSCoA-Analogon diente, versetzt. Im Verlauf der Reaktion bildete sich eine dunkelbraune Suspension. Das NMR-Rohr mit der Reaktionsmischung wurde folglich vor Aufnahme der NMR-Spektren zentrifugiert, um die Lösung von dem braunen Feststoff zu separieren. Das erhaltene <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum belegte die vollständige Umsetzung des Nickel-Acetylkomplexes **1** zu S-Phenylthioacetat (PhS-C(O)CH<sub>3</sub>; anhand von Vergleichsproben bestätigt) und dem protonierten  $\beta$ -Diketiminatoliganden HL<sup>Bu</sup> (Schema 3). Darüber hinaus wurden nur Signale beobachtet, die nicht-umgesetztem Thiol zugeordnet werden können.

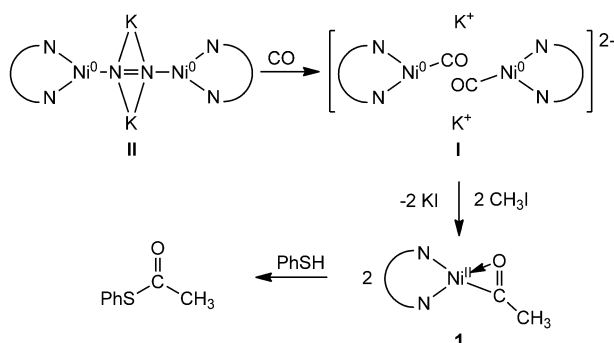


Schema 3. Reaktion von **1** mit Thiophenol.

Weiterhin wurde die Reaktion von **1** und HSPH in THF mittels Flüssig-IR-Spektroskopie untersucht: Das IR-Spektrum der Reaktionsmischung wies eine intensive Absorptionsbande bei 1713 cm<sup>−1</sup> auf, die eindeutig auf die Valenzschwingung der Carbonylgruppe in PhSC(O)CH<sub>3</sub> zurückgeführt werden konnte.<sup>[29]</sup> Die Ausbeute der Umsetzung von [ $\text{L}^{\text{Bu}}\text{Ni}(\eta^2\text{-C}(\text{O})\text{CH}_3)$ ] (**1**) mit HSPH zum entsprechenden Thioester wurde mithilfe von <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie bestimmt. Hierbei diente DMF als interner Standard. Die Reaktion erwies sich als recht schnell: Innerhalb weniger Minuten verschwand der für **1** charakteristische Signalsatz vollständig, und die Ausbeute, bezogen auf die Thioesterbildung, belief sich auf 40 %, während die Ausbeute an protoniertem Liganden nahezu quantitativ war. Basierend auf diesen Beobachtungen schlussfolgern wir, dass der gleichzeitig entstandene Niederschlag neben elementarem Nickel auch unlösliche Nickel(II)-Thiolate enthält.<sup>[17b,30]</sup> Interessanterweise verlief die Reaktion von **1** mit Thiolaten KSR (R = Et, Ph) sowohl in CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> als auch in [D<sub>8</sub>]THF extrem langsam (nach 4 Wochen enthielt die Reaktionsmischung lediglich Spuren des Thioesters). Diese Feststellung spricht gegen einen Mechanismus, der einen direkten nukleophilen Angriff des Thiols HSPH an den gebundenen Acetyligen impliziert. Gleichzeitig wirft sie die Frage auf, welche Rolle das acide Proton des Thiols spielt. Es kann ausgeschlossen werden, dass der erste Schritt der Reaktion aus einer Protonierung des Liganden besteht und dass die Thioesterbildung dann an einer Nickelspezies erfolgt, die kein  $\text{L}^{\text{Bu}}$  enthält: Die Reaktion von **1** mit äquimolaren Mengen der Säure 2,6-Lutidinumtriflat führte nur langsam zur Bildung von HL<sup>Bu</sup>, und

nach vollständiger Umsetzung lieferte die Zugabe von HSPH nicht den entsprechenden *S*-Phenylthioester.<sup>[31]</sup> Demzufolge besteht ein wahrscheinlicheres Szenario aus der Vorkoordination des Thiols, gefolgt von einer konzertierten Protonenübertragung, Umpolung und reduktiver Eliminierung.<sup>[13]</sup>

In Schema 4 sind die bis hierher beschriebenen Ergebnisse vereinfacht zusammengefasst. Ausgehend von einer Nickel(0)-Carbonylverbindung (**I**), hergestellt über die Reaktion eines Nickel(0)-Vorläuferkomplexes **II** mit CO, ist es



**Schema 4.** Eine Reaktionssequenz, die die Funktion der Acetyl-Coenzym-A-Synthase nachempfunden. Diese schließt Carbonylierung eines Nickel(0)-Vorläuferkomplexes (**II**), Methylierung der resultierenden Carbonylverbindung (**I**) unter Bildung eines Acetylkomplexes (**1**) und Freisetzung des Thioesters bei Reaktion mit einem Thiol ein.

gelungen, einen Nickel-Acetylkomplex (**1**) zu synthetisieren, der wiederum mit Thiophenol zu  $\text{HL}^{\text{tBu}}$  und Thioester reagiert. Diese Reaktionssequenz vereint somit Modelle für die Substrate im Katalysezyklus der ACS und führt zu einem Analogon des Produktes  $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{SCoA}$ . Insofern stellt sich die Frage, inwieweit der Ligand  $\text{L}^{\text{tBu}}$  dem  $\text{N}_2\text{Ni}_4\text{S}_2$ -Metalloliganden am  $\text{Ni}_p$  über seine Zweizähigkeit hinaus ähnelt. Offenbar sind die elektronischen Situationen, die sich aus einer Ligation mit  $\text{N}_2\text{Ni}_4\text{S}_2/\text{S}_{\text{Cys}}$  oder mit  $\text{L}^{\text{tBu}}$  ergeben, durchaus vergleichbar: Wird das Enzym im vollständig oxidierten Ruhezustand mit CO behandelt, entsteht eine reduzierte  $\text{Ni}^{\text{I}}$ -CO-Einheit, die im IR-Spektrum eine  $\nu(\text{CO})$ -Absorptionsbande bei  $1995\text{ cm}^{-1}$  zeigt,<sup>[2,9,32]</sup> während das  $\text{Ni}^{\text{I}}$ -Pendant zu **I**,  $[\text{L}^{\text{tBu}}\text{Ni}(\text{CO})]$ , bei  $2020\text{ cm}^{-1}$  absorbiert.<sup>[21b]</sup> Die Tatsache, dass die hier vorgestellte ACS-Reaktivität von einer  $\text{Ni}^0$ -Spezies ausgeht, könnte darauf hindeuten, dass auch das enzymatische System intermediär ein weiteres Elektron aus der Umgebung aufnimmt und in einen  $\text{Ni}^{\text{I}}\text{Ni}^0$ -Ausgangszustand überführt wird, wie von Fontecilla-Camps et al.<sup>[4]</sup> und Hall et al.<sup>[13]</sup> bereits vermutet. Allerdings liegen bis heute keine Hinweise für  $\text{Ni}^0$  in biologischen Systemen vor.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass ein ACS-Mechanismus, in dem ein CO-Molekül an das proximale  $\text{Ni}_p$ -Atom im A-Cluster bindet, bevor eine Methylgruppe übertragen wird, auf Basis molekularer Organometallchemie denkbar ist. Die Resultate stützen die Hypothese eines „Random-Bindung“ der ACS-Komponenten, wenn nicht sogar einen Mechanismus mit einer ausschließlichen Bindung von CO im einleitenden Schritt. Unser Modell enthält ein Nickel(0)-Atom – d. h. Nickel in einer Oxidationsstufe, die für

eine intermediäre reduzierte Form der ACS vorstellbar wäre – und könnte daher auf einen reaktiven  $\text{Ni}^{\text{I}}\text{Ni}^0$ -Kern hindeuten. Zukünftige Forschung wird die Relevanz der Oxidationsstufen für diese Art der Reaktivität zum Gegenstand haben.

Eingegangen am 27. Juli 2011,

veränderte Fassung am 2. September 2011

Online veröffentlicht am 7. November 2011

**Stichwörter:** Acetyl-Coenzym-A-Synthase · Enzymmodelle · Koordinationschemie · Nickel ·  $\beta$ -Diketiminat

- [1] S. W. Ragsdale, M. Kumar, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2515–2539.
- [2] T. C. Harrop, P. K. Mascharak, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 3007–3024.
- [3] S. W. Ragsdale, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3317–3337.
- [4] C. Darnault, A. Volbeda, E. J. Kim, P. Legrand, X. Vernède, P. A. Lindahl, J. C. Fontecilla-Camps, *Nat. Struct. Biol.* **2003**, *10*, 271–279.
- [5] a) M. Ito, M. Kotera, T. Matsumoto, K. Tatsumi, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, *106*, 11862–11866; b) T. Matsumoto, M. Ito, M. Kotera, K. Tatsumi, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 2995–2997.
- [6] V. Svetlitchnyi, H. Dobbek, W. Meyer-Klaucke, T. Meins, B. Thiele, P. Römer, R. Huber, O. Meyer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 446–451.
- [7] a) T. I. Doukov, T. M. Iverson, J. Seravalli, S. W. Ragsdale, C. L. Drennan, *Science* **2002**, *298*, 567–572; b) C. L. Drennan, T. I. Doukov, S. W. Ragsdale, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2004**, *9*, 511–515.
- [8] a) J. Seravalli, W. Gu, A. Tam, E. Strauss, T. P. Begley, S. P. Cramer, S. W. Ragsdale, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, *100*, 3689–3694; b) S. Gencic, D. A. Grahame, *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 6101–6110.
- [9] E. L. Hegg, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 775–783.
- [10] J. Seravalli, S. W. Ragsdale, *J. Biol. Chem.* **2008**, *283*, 8384–8394.
- [11] A. Volbeda, C. Darnault, X. Tan, P. A. Lindahl, J. C. Fontecilla-Camps, *Biochemistry* **2009**, *48*, 7916–7926.
- [12] P. A. Lindahl, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2004**, *9*, 516–524.
- [13] C. E. Webster, M. Y. Darensbourg, P. A. Lindahl, M. B. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3410–3411.
- [14] G. Bender, S. W. Ragsdale, *Biochemistry* **2011**, *50*, 276–286.
- [15] a) R. C. Linck, C. W. Spahn, T. B. Rauchfuss, S. R. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8700–8701; b) P. V. Rao, S. Bhaduri, J. Jiang, R. H. Holm, *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 5833–5849; c) T. C. Harrop, M. M. Olmstead, P. K. Mascharak, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 3424–3436; d) T. C. Harrop, M. M. Olmstead, P. K. Mascharak, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14714–14715; e) V. Mathrubootham, J. Thomas, R. Staples, J. McCracken, J. Shearer, E. L. Hegg, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 5393–5406.
- [16] a) R. Krishnan, C. G. Riordan, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4484–4485; b) C. G. Riordan, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2004**, *9*, 542–549.
- [17] Zum Beispiel: a) P. Stavropoulos, M. Carrié, M. C. Muetterties, R. H. Holm, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5385–5387; b) P. Stavropoulos, M. C. Muetterties, M. Carrié, R. H. Holm, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8485–8492; c) M. V. Rampersad, S. P. Jeffery, J. H. Reibenspies, C. G. Ortiz, D. J. Darensbourg, M. Y. Darensbourg, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1243–1246; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1217–1220; d) D. Sellmann, D. Häussinger, F. Knoch, M. Moll, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5368–5374; e) G. C. Tucci, R. H. Holm, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6489–6496; f) P. T. Matsunaga, G. L. Hillhouse, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1841–1843; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1748–1749; g) H.-F. Klein, *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 403; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 402; h) Y.-M. Hsiao, S. S. Choj-



- nacki, P. Hinton, J. H. Reibenspies, M. Y. Darensbourg, *Organometallics* **1993**, 12, 870–875.
- [18] a) C. G. Riordan in *Comprehensive Coordination Chemistry II*, Band 8 (Hrsg.: J. A. McCleverty, T. J. Meyer), Elsevier, Oxford, **2003**, S. 677–713; b) D. J. Evans, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, 249, 1582–1595.
- [19] W. G. Dougherty, K. Rangan, M. J. O'Hagan, G. P. A. Yap, C. G. Riordan, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13510–13511.
- [20] S. J. George, J. Seravalli, S. W. Ragsdale, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13500–13501.
- [21] a) S. Pfirrmann, C. Limberg, C. Herwig, R. Stöber, B. Ziemer, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 3407–3411; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3357–3361; b) B. Horn, S. Pfirrmann, C. Limberg, C. Herwig, B. Braun, S. Mebs, R. Metzinger, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2011**, 637, 1169–1174; L<sup>Mc</sup>-Analog: S. Pfirrmann, C. Limberg, C. Herwig, C. Knispel, B. Braun, E. Bill, R. Stösser, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 13684–13691; N. A. Eckert, A. Dinescu, T. R. Cundari, P. L. Holland, *Inorg. Chem.* **2005**, 44, 7702–7704.
- [22] L. D. Durfee, I. P. Rothwell, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1059–1079.
- [23] C. S. Shultz, J. M. DeSimone, M. Brookhart, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9172–9173.
- [24] J. J. Curley, K. D. Kitiachvili, R. Waterman, G. L. Hillhouse, *Organometallics* **2009**, 28, 2568–2571.
- [25] Strukturparameter von **1**: C<sub>37</sub>H<sub>56</sub>N<sub>2</sub>NiO, 0.3 × 0.3 × 0.3 mm<sup>3</sup>, M<sub>r</sub> = 603.55, monoklin, P2<sub>1</sub>/n, a = 9.442(2), b = 23.723(5), c = 15.210(3) Å, α = γ = 90°, β = 98.75(3)°, V = 3367.3(12) Å<sup>3</sup>, Z = 4, T = 100(2) K, F<sub>000</sub> = 1312, μ = 0.606 mm<sup>-1</sup>, Θ = 3.32–27.80, gemessene Reflexe 25 837, unabhängige Reflexe 7773 [R<sub>int</sub> = 0.1426], GoF = 1.050, R<sub>1</sub> = 0.1110, wR<sub>2</sub> = 0.2496, max./min. Restelektronendichte 1.121/–1.827 e Å<sup>-3</sup>. Die Strukturen wurden mit direkten Methoden gelöst (SHELXS-97)<sup>[26]</sup> und gegen F<sup>2</sup> (SHELXL-97)<sup>[27]</sup> mit anisotropen Temperaturfaktoren für alle Nichtwasserstoffatome verfeinert. Alle Wasserstoffatome wurden geometrisch hinzugefügt und in Korrelation mit dem gebundenen C-Atom verfeinert. CCDC-831011 (**1**) enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif) erhältlich.
- [26] G. M. Sheldrick, SHELXS-97, Programm zur Lösung von Kristallstrukturen, Universität Göttingen, **1997**.
- [27] G. M. Sheldrick, SHELXL-97, Programm zur Verfeinerung von Kristallstrukturen, Universität Göttingen, **1997**.
- [28] M. J. Frisch et al., Gaussian09, Revision A.02; Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**. In den Hintergrundinformationen sind nähere Details zu finden.
- [29] a) P. R. Olivato, M. L. T. Hui, A. Rodrigues, R. Ruiz Filho, R. Rittner, J. Zukerman-Schpector, G. Distefano, M. Dal Colle, *J. Mol. Struct.* **2003**, 645, 259–271; b) Z. Xi, W. Hao, P. Wang, M. Cai, *Molecules* **2009**, 14, 3528–3537.
- [30] Zum Beispiel: a) R. G. Hayter, F. S. Humiec, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1964**, 26, 807–810; b) P. Woodward, L. F. Dahl, E. W. Abel, B. C. Crosse, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 5251–5253; c) S. A. Ivanov, M. A. Kozee, W. A. Merrill, S. Agarwal, L. F. Dahl, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2002**, 4105–4115.
- [31] Das System 1/2,6-Lutidiniumtriflat/KSPH führt natürlich auch zur Bildung von S-Phenylthioacetat, da die Reaktion von 2,6-Lutidiniumtriflat mit KSPH Thiophenol ergibt; der Zusatz von Wasser anstelle von 2,6-Lutidiniumtriflat als Protonenquelle löste keine Reaktion aus. In den Hintergrundinformationen sind nähere Details zu finden.
- [32] a) M. Kumar, S. W. Ragsdale, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 8713–8715; b) J. Chen, S. Huang, J. Seravalli, H. Gutzman, Jr., D. J. Swartz, S. W. Ragsdale, K. A. Bagley, *Biochemistry* **2003**, 42, 14822–14830.