

Thomas Schubert: Katalytische Hydrierungen mit molekularem Wasserstoff in Abwesenheit von Übergangsmetallen - Modellsysteme für die metallfreie Hydrogenase methanogener Archaea. 2001

In der Arbeit werden Modellstudien für die metallfreie Hydrogenase methanogener Archaea beschrieben. Dieses Enzym katalysiert in Abwesenheit eines Übergangsmetalls die reversible Umsetzung von Methenyltetrahydromethanopterin mit molekularem Wasserstoff zu Methylenetetrahydromethanopterin. Der erste Teil befaßt sich mit der von Walling und Bollyky beschriebenen basenkatalysierten Hydrierung von Benzophenon und untersucht diese Reaktion hinsichtlich ihrer Eignung als niedermolekulares Modellsystem für die metallfreie Hydrogenase. Die beobachtete, formale Hydridübertragung ist in Analogie zum enzymatischen System auf eine heterolytische Spaltung von molekularem Wasserstoff zurückzuführen. Es wurde gezeigt, daß die Reaktion irreversibel ist und daß ein ausgeprägter kinetischer Isotopeneffekt von etwa $k_H/k_D = 40$ vorliegt. Letzteres spricht für eine Aktivierung von H_2 durch den Katalysator. Da zwischen dem Solvens *tert*-Butanol und D_2 ebenfalls ein basenkatalysierter Austausch erfolgt, ist für die Beobachtung des Isotopeneffekts der Einsatz von *tert*-Butanol-*d* zwingend erforderlich. Ergebnisse aus kinetischen Untersuchungen der Temperaturabhängigkeit der Reaktion deuten darauf hin, daß bei niedrigen Temperaturen Kalium-*tert*-butylat allein katalytisch wirksam ist, während bei höheren Temperaturen eine weitere Spezies aktiv wird, welche höhere Umsätze ermöglicht. Bei zunehmenden H_2 -Druck beobachtet man eine höhere Reaktionsgeschwindigkeit und höhere Endumsätze. Längere Reaktionszeiten führten zu einer Deaktivierung der Base, welche die Reaktion bei niedrigeren Drücken früher zum Stillstand kommen läßt. Zudem wird Benzophenon auch in Gegenwart anderer, schwächerer Basen (z.B. KOH u. DBU) reduziert. Auch andere nicht-enolisierbare Ketone können unter diesen Bedingungen reduziert werden. Beim Einsatz von chiralem Kalium-(*R*)-1-phenylethanolat als Katalysator gelingt bei niedrigen Temperaturen die asymmetrische Reduktion des prochiralen *tert*-Butylphenylketons mit einem Enantiomerenüberschuß von 12% zu (*R*)-2,2-Dimethyl-1-phenylethanol.

Im zweiten Teil wurde ein Modellkonzept auf der Basis 6,6'-substituierter [2,2']-Bipyridine entwickelt. Hierbei sollten der das Enzym und das Substrat repräsentierende Teil durch Koordination an ein Zn^{2+} -Kation in geeignete Abstände und Geometrien gelangen und so eine Umsetzung im Sinne der enzymatischen Reaktion ermöglicht werden. Dabei wurden Ergebnisse aus ab initio-Berechnungen zum Übergangszustand der enzymatischen Reaktion sowie Bindungswinkel und -abstände aus Kristallstrukturen von Bipyridin-Zink-Komplexen berücksichtigt. Von den als Zielverbindungen ausgewählten Bipyridin-Liganden konnten einige im Rahmen dieser Arbeit dargestellt werden. Die Versuche, die Modellsubstrate in Gegenwart der Modellenzyme unter verschiedenen Reaktionsbedingungen entweder mit H_2 zu reduzieren oder aus deren protonierter Form molekularen Wasserstoff freizusetzen, führten nicht zum Erfolg.

Schließlich konnte durch die Analyse von Kristallstrukturen gezeigt werden, daß 6,6'-Dimethyl-[2,2']-bipyridin in Abhängigkeit von der Protonierung der beiden Pyridin-Stickstoffatome Konformationen mit Torsionswinkeln $\varphi(N-C-C'-N')$ von 180.0° bis 4.4° einnimmt.

The subject of this thesis are model-reactions for the metal-free hydrogenase of methanogenic archaea which catalyzes the reversible transformation of methenyl- H_4 MPT to methylen- H_4 MPT.

In the first part, the base-catalyzed hydrogenation of benzophenone, first described in 1961 by Walling und Bollyky, was reinvestigated under the aspect of using this reaction as a low-molecular model-system for the metal-free hydrogenase. It was shown, that the observed formal hydride-transfer - as in the enzymatic reaction- is brought about by a heterolytic cleavage of molecular hydrogen. In two other aspects, the Walling-Bollyky-reaction does not behave like the enzyme-catalyzed

transformation: According to kinetic studies the reaction is not reversible and shows a strong kinetic isotope-effect of about $k_H/k_D = 40$. Furthermore there is a base-catalyzed isotope exchange between the solvent and the gas phase. To detect a kinetic H/D-effect the use *tert*-butanol-*d* as solvent is thus necessary. The temperature dependence of the reaction revealed the conclusion that at low temperatures, potassium-*tert*-butoxide is the only catalytically active species, while at increased temperatures, another species, presumably the benzhydrolate-anion, becomes active, leading to increased turnovers. As expected, an increase of H_2 -pressure leads to a higher rate, but also higher turnovers. The latter result could be explained by a deactivation of the base with time. It was possible to convert benzophenone into the corresponding alcohol even in the presence of weaker bases, e.g. KOH or DBU. The non-enolizable ketones could be reduced under these conditions as well. The irreversibility of the reaction is necessary for a kinetic control of an asymmetric variation of the reaction. Indeed, the use of chiral potassium-(*R*)-1-phenyl-ethanolate as a catalyst at low temperatures led to an asymmetric reduction of the prochiral *tert*-butylphenylketone to 2,2-dimethyl-1-phenylethanol, with an enantiomeric excess of 12%. In summary, the base-catalyzed hydrogenation of ketones may eventually be used preparatively, provided that less drastic conditions can be found.

In the second part of this thesis, a model concept based on 6,6'-substituted [2,2']-bipyridines was developed. The part representing the enzyme should be brought together with the substrate-representing part in proper distances and angles by using the coordination to a Zn^{2+} -cation. Therefore, results of *ab initio*-studies of the transition-state of the enzymatic reaction and data from crystal structures of bipyridine-zinc-complexes were considered to carry out force-field-calculations. As a result, bipyridin-ligands were chosen as target molecules, and some species could be synthesized. Under a variety of conditions, no reduction of any species was observed. The attempt to catalyze the decomposition by using the protonated catalyst did not prove successful either. Finally, crystal-structures from non-, mono- and diprotonated 6,6'-dimethyl-[2,2']-bipyridines revealed torsion angles $\varphi(N-C-C'-N')$ ranging from 180.0° to 4.4° .