



Doctoral Thesis

Mechanistic investigations of the reactions of coenzyme F430 and its model complexes with electrophilic methyl donors

Author(s):

Lin, Shu-Kun

Publication Date:

1992

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-000692861> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH No. 9955

**MECHANISTIC INVESTIGATIONS OF THE REACTIONS
OF COENZYME F430 AND ITS MODEL COMPLEXES
WITH ELECTROPHILIC METHYL DONORS**

THESIS

submitted to the
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY
ZURICH
for the degree of Doctor of Natural Sciences

presented by
Shu-Kun Lin
M.Sc. Academia Sinica
B.Sc. Wuhan University
born 24 March, 1957
Citizen of China

Accepted on the recommendation of
PD Dr. B. Jaun
Prof. Dr. A. Eschenmoser

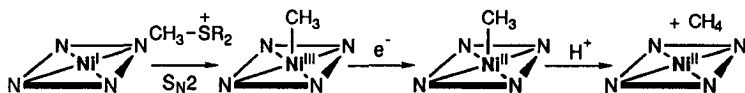
ADAG Administration & Druck AG

Zürich 1992

SUMMARY

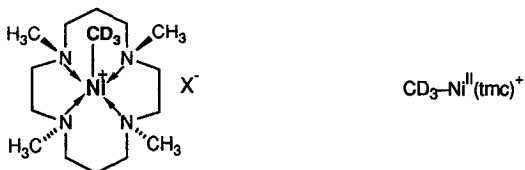
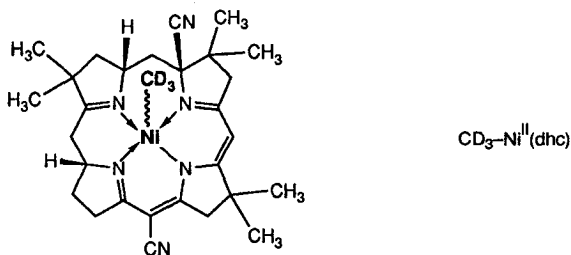
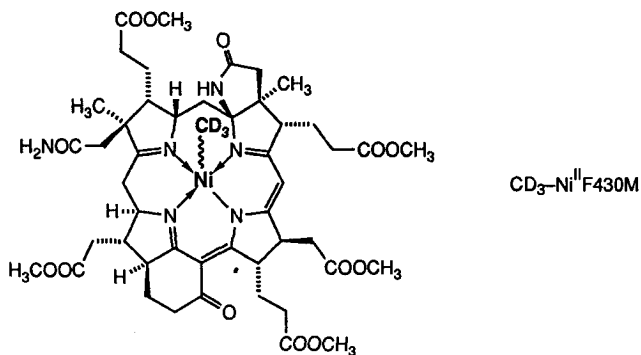
Mechanistic questions regarding the reductive cleavage of sulfonium ions by the Ni^I form of coenzyme F430 pentamethyl ester (F430M) were addressed in a series of kinetic, isotope effect, and isotope incorporation experiments.

Methane formation follows second-order kinetics (rate = k[Ni^IF430M][(CH₃)₃SPF₆]). From the temperature dependence of the reaction rate, an estimate for the activation parameters of ΔH[‡] = 49 kJ mol⁻¹ and (apparent) ΔS[‡] = -114 J K⁻¹ mol⁻¹ is derived. In contrast to the reaction with the homogeneous one electron reductant sodium naphthalide, the F430M catalyzed reduction of mixed dialkyl(methyl)sulfonium ions shows a pronounced selectivity for the cleavage of Me-S over that of alkyl-S bonds. This result is consistent with an S_N2 process giving CH₃-Ni^{III}F430M as the first and the rate-controlling step. Based on the observation that the formation of 1 mol of CH₄ needs 2 mol of Ni^IF430M, a one-electron reduction transforming CH₃-Ni^{III}F430M into the CH₃-Ni^{II} form, is postulated. The observation of different isotope effects with different proton sources (thiol and alcohol) and under different conditions (parallel vs. competitive) suggests that a CH₃-Ni^{II} intermediate is formed. The observation of deuterium incorporation into methane from (CH₃)₂CHOD, but not from (CH₃)₂CDOH, allows the exclusion of free methyl radicals and indicates that the fourth H-entropy is introduced into CH₄ as a proton through a final protonolysis of the postulated CH₃-Ni^{II} intermediate:



A methyl-Ni(II) derivative of coenzyme F430 pentamethylester (CD₃-Ni^{II}F430M) was prepared by *in situ* methylation with (CD₃)₂Mg and characterized by its isotropically shifted ²H-NMR spectrum. At -40°, the very broad deuterium signal of the axially coordinated CD₃-group was found at -490 ppm. Comparison with the ²H- and ¹H-NMR spectra of methyl(tetramethylcyclam)nickel(II) derivatives, the only other known methyl-Ni^{II}-N₄ complexes, shows that the large isotropic shift to high field is characteristic for a methyl group axially bound to the Ni^{II} center. Temperature dependence of the isotropic shift of the CD₃-Ni^{II} group in both CD₃-Ni^{II} derivatives follows *Curie's law* and yields

^2H hyperfine coupling constants (A_c/h) of -0.65 MHz ($\text{CD}_3\text{Ni}^{\text{II}}(\text{tmc})^+$) and -0.85 MHz ($\text{CD}_3\text{-Ni}^{\text{II}}\text{F430M}$) respectively. These results show that a methylnickel(II) derivative of coenzyme F430 does exist. However, its spectroscopic detection as an intermediate in the reactions of $\text{Ni}^{\text{I}}\text{F430M}$ with electrophiles has not yet been accomplished.

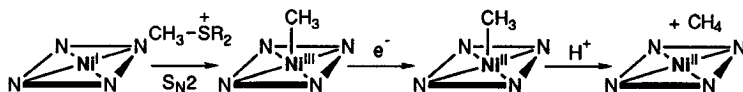


The synthetic model complex nickel(II)dicyanohexahydrocorphinato ($[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{dhc})]^+$) exhibits redox reactivities that closely match those of F430M: Its reduced form $[\text{Ni}^{\text{I}}(\text{dhc})]$ has very similar reactivities and selectivities towards electrophiles. A $\text{CD}_3\text{-Ni}^{\text{II}}$ derivative of $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{dhc})]^+$ could also be prepared *in situ* and characterized by ^2H -NMR ($\delta = 485$ ppm at -41°C , $A_c/h = -0.84$ MHz). In our hands $\text{CD}_3\text{-Ni}^{\text{II}}(\text{dhc})$ proved to be slightly more stable than $\text{CD}_3\text{-Ni}^{\text{II}}\text{F430M}$.

ZUSAMMENFASSUNG

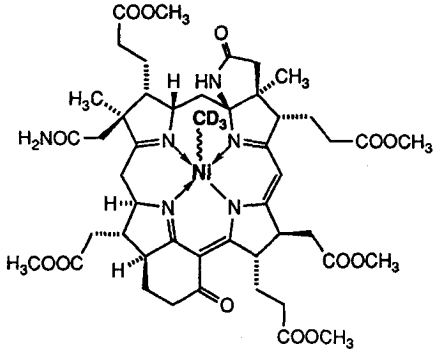
Mechanistische Fragen zur reduktiven Spaltung von Sulfoniumionen durch die Ni^I-Form des Pentamethylester von Coenzym F430 (F430M) wurden durch eine Reihe von kinetischen Untersuchungen, Messungen von Isotopeneffekten und Isotopeneinbauprodukten untersucht.

Die Methanbildung folgt einer Kinetik 2. Ordnung. Die Aktivierungsparameter konnten über die Temperaturabhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit abgeschätzt werden und betragen $\Delta H^\ddagger = 49 \text{ kJmol}^{-1}$ und $\Delta S^\ddagger = -114 \text{ JK}^{-1}\text{mol}^{-1}$. Im Gegensatz zur homogenen Einelektronenreduktion mit Natriumnaphthalid zeigt die F430M-katalysierte Reduktion gemischter Dialkyl-methylsulfoniumionen eine hohe Selektivität zur Spaltung der Me-S- gegenüber Alkyl-S-Bindungen. Diese Beobachtung deutet auf einen S_N2-Mechanismus als ersten und geschwindigkeitskontrollierenden Schritt hin, welcher zu CH₃-Ni^{III}F430M führt. Aufgrund der Beobachtung, dass die Bildung von 1 Mol CH₄ 2 Mol Ni^IF430M verbraucht, wird eine Einelektronenreduktion für die Reaktion von CH₃-Ni^{III}F430M zu CH₃-Ni^{II} postuliert. Die Beobachtung verschiedener Isotopeneffekte mit verschiedenen Protonenquellen (Thiole und Alkohole) unter verschiedenen Bedingungen (parallel vs. kompetitiv) ist mit der Annahme vereinbar, dass ein CH₃-Ni^{II}-Zwischenprodukt gebildet wird. Durch die Tatsache, dass nur aus (CH₃)₂CHOD und nicht aus (CH₃)₂CDOH Deuterium in Methan eingebaut wird, kann ein freier Radikalmechanismus ausgeschlossen werden. Dieser Befund weist ebenfalls darauf hin, dass der vierte Wasserstoff durch eine Protonolyse des postulierten CH₃-Ni^{II}-Zwischenproduktes in Methan eingeführt wird:

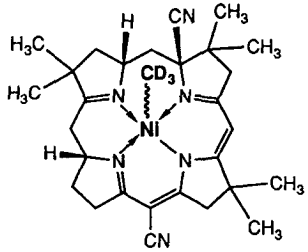


Ein Methyl-Ni(II)-Derivat von Coenzym F430-pentamethylester (CD₃-Ni^{II}F430M) wurde durch *in situ* Methylierung mit (CD₃)₂Mg hergestellt und durch sein isotrop verschobenes ²H-NMR-Spektrum charakterisiert. Bei -40° zeigt das breite Deuteriumsignal der axial koordinierten CD₃-Gruppe eine Verschiebung von -490 ppm. Vergleiche mit Methyl(tetramethylcyclam)Ni(II), dem einzigen andern bekannten Methyl-Ni^{II}-N₄-Komplex, zeigen, dass die grosse isotrope Hochfeldverschiebung für axial an Ni^{II}-Zentren gebundene Methylgruppen charakteristisch ist. Die Temperaturabhängigkeit der isotropen Verschiebung der CD₃-Ni^{II}-Gruppe in beiden

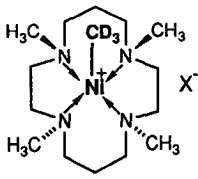
$\text{CD}_3\text{-Ni}^{\text{II}}$ -Derivaten folgt dem *Curie*-Gesetz und die ^2H -Hyperfine-Kopplungskonstanten (A_c/h) betragen -0.65 MHz ($\text{CD}_3\text{Ni}^{\text{II}}(\text{tmc})^+$) beziehungsweise -0.85 MHz ($\text{CD}_3\text{-Ni}^{\text{II}}\text{F430M}$). Diese Resultate beweisen die Existenz eines Methylnickel(II)-Derivates von Coenzym F430. Dieses konnte allerdings bisher in Reaktionen von $\text{Ni}^{\text{I}}\text{F430M}$ mit Elektrophilen noch nicht spektroskopisch nachgewiesen werden.



$\text{CD}_3\text{-Ni}^{\text{II}}\text{F430M}$



$\text{CD}_3\text{-Ni}^{\text{II}}(\text{dhc})$



$\text{CD}_3\text{-Ni}^{\text{II}}(\text{tmc})^+$

Der synthetische Modell-Komplex Nickel(II)dicyanohexahydrocorphinat ($[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{dhc})]^+$) hat mit F430M vergleichbare Redox Eigenschaften: Seine reduzierte Form zeigt sehr ähnliche Reaktivitäten und Selektivitäten gegenüber Elektrophilen wie $\text{Ni}^{\text{I}}\text{F430M}$. Ein $\text{CD}_3\text{-Ni}^{\text{II}}$ -Derivat von $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{dhc})]^+$ konnte ebenfalls *in situ* hergestellt und durch ^2H -NMR ($\delta = -485\text{ ppm}$ bei -41° , $A_c/h = -0.84\text{ MHz}$) charakterisiert werden. Nach unseren Erfahrungen ist $\text{CD}_3\text{-Ni}^{\text{II}}(\text{dhc})$ etwas stabiler als $\text{CD}_3\text{-Ni}^{\text{II}}\text{F430M}$.