

Diss. ETH Nr. 21110

**Synthesis and Properties of a Nickel Complex as a Model for
Coenzyme F430**

A dissertation submitted to

ETH ZURICH

for the degree of

DOCTOR OF SCIENCES

Presented by

David Witmer

M.Sc. in Interdisciplinary Sciences ETH

Born July 16th, 1984

Citizen of Langendorf (SO), Switzerland

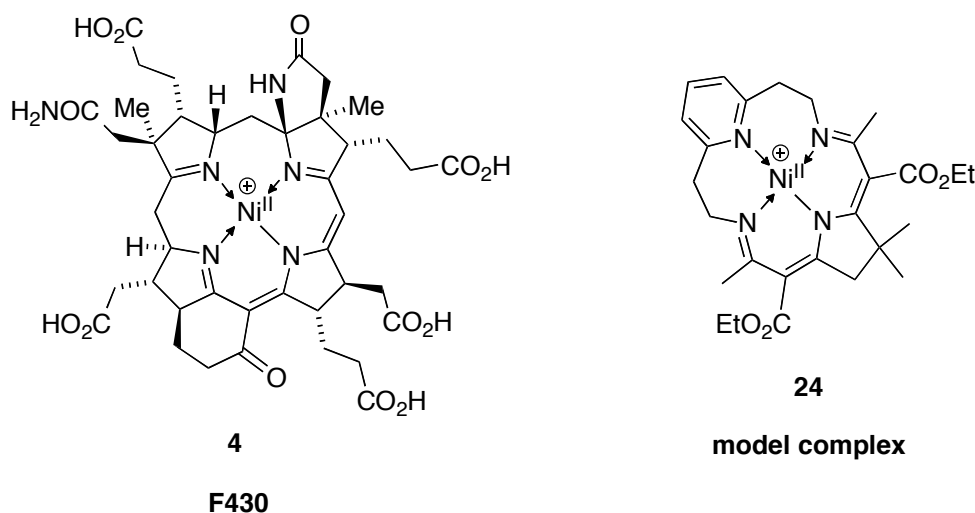
Accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Bernhard M. Jaun, examiner

Prof. Dr. Antonio Togni, co-examiner

Zurich 2013

Summary

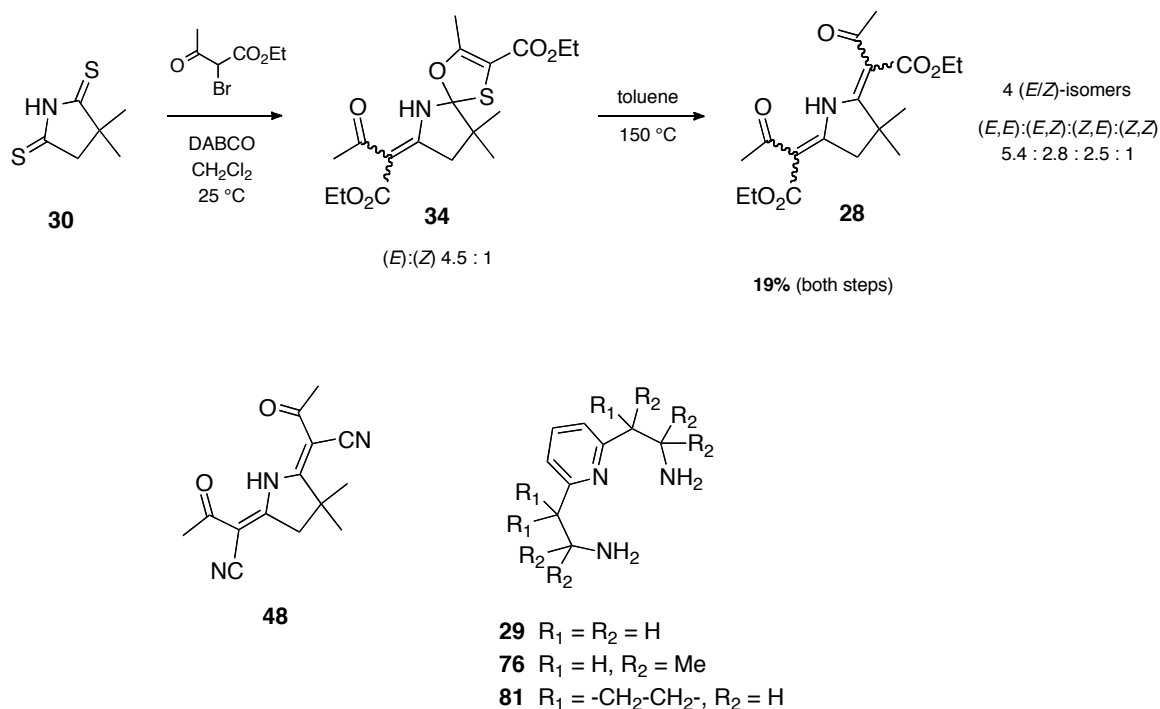


F430 (**4**) is the prosthetic group of methyl-coenzyme M reductase (MCR), the archaeal enzyme catalyzing two important transformations of the global carbon cycle: Methane formation (final step of the anaerobic reduction of CO_2 with H_2) and its reverse, the anaerobic oxidation of methane (AOM). It is well known that *for the enzyme to be active, the central nickel ion in the hydroporphinate F430 (4) needs to be in the nickel(I) oxidation state*. The catalytic mechanism of the conversion of a methyl sulfide (methyl-coenzyme M) and a thiol (coenzyme B) to the corresponding heterodisulfide and methane in methanogenesis is still unknown, and *no precedent for such a reaction is known in non-enzymatic chemistry*. C-H activation (AOM) is of great relevance for modern chemistry and we are aiming at understanding the relationship between the structure of the macrocycle of F430 (**4**) and its crucial property, to be able to be reduced to the nickel(I) form at a relatively high potential.

To achieve this, a model ligand (**27**) has been designed. The design of the model involved prior analysis of the influence of those structural elements in the macrocycle of F430 (**4**) considered relevant for its redox properties. These elements were taken into account in the design of the model.

The synthesis of target model complex **24** involved the condensation of diamine **29** with “dienimide” **28**. While the synthesis of diamine **29** was straightforward, the simultaneous difunctionalization of thioimide **30** by sulfide contraction did not immediately lead to the expected “dienimide” **28**, but to spirocycle **34**. A crystal structure was obtained for this remarkable compound, containing three different heteroatoms (S, O,

N) connected to a carbon atom. DFT calculations indicated, that the regioselectivity of spirocyclization is influenced by the *gem*-dimethylgroup present in **30**. Spirocycle **34** was successfully transformed into **28**. In addition, the dicyano analogue of **28**, **48**, and the more substituted variants of the diamine, **76** and **81**, were synthesized.

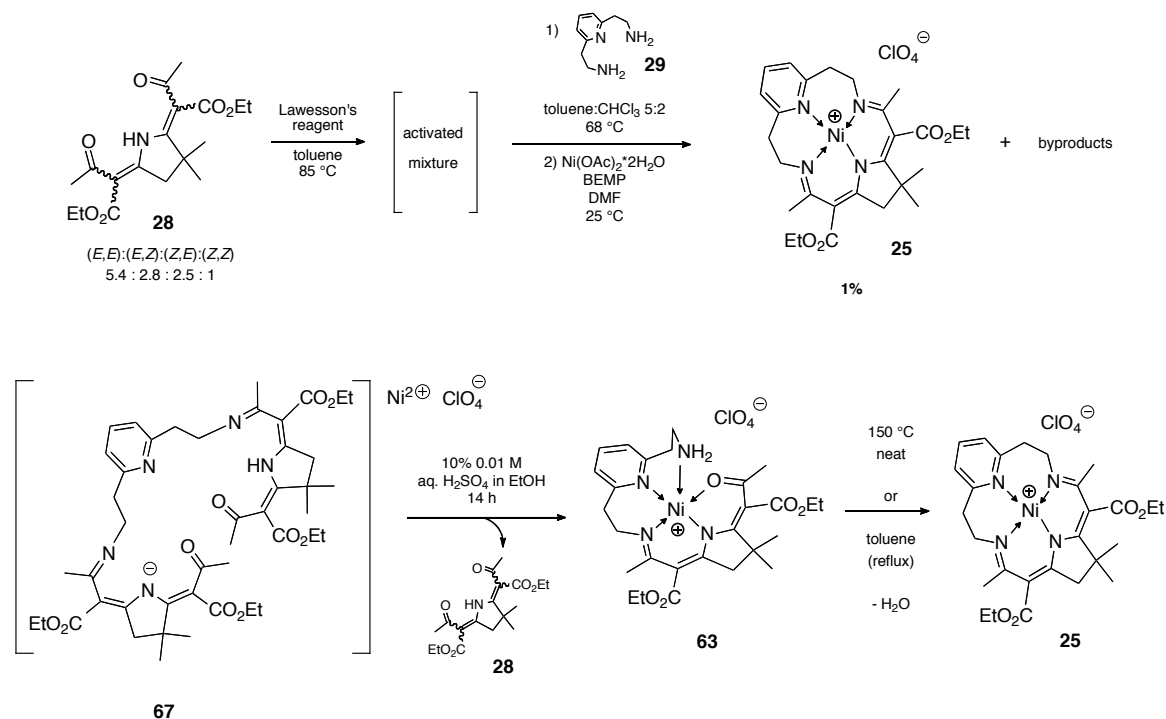


Owing to the inherent low electrophilicity of “dienimide” **28**, the subsequent condensation reaction required activation of the keto groups of **28** and could only be realized with very low yield (1%). However, monocondensated side products, nickel complexes **63** and **67**, could be transformed into **24**. The complex was purified by HPLC and 8 mg of pure **24** (as the ClO_4^- salt **25**) were obtained. The complex could be crystallized as the PF_6^- salt **26**.

The electrochemical and spectroscopic properties of the nickel(II) and nickel(I) forms of **24** were studied with cyclic voltammetry, spectroelectrochemistry, EPR- and UV/Vis spectroscopy.

Model complex 24 is harder to reduce than F430 (4) by 0.38 V. As revealed by the crystal structure of the model complex, **26**, the low-spin nickel(II) form is highly ruffled, which is facilitated by the flexibility of the macrocycle, a consequence of its low degree of substitution. In contrast to F430 (**4**), no considerable conformational strain is built up in the macrocycle upon contraction of the coordination hole and, as a consequence, the small low-spin nickel(II) is more optimally stabilized by the model ligand **27** than by the ligand

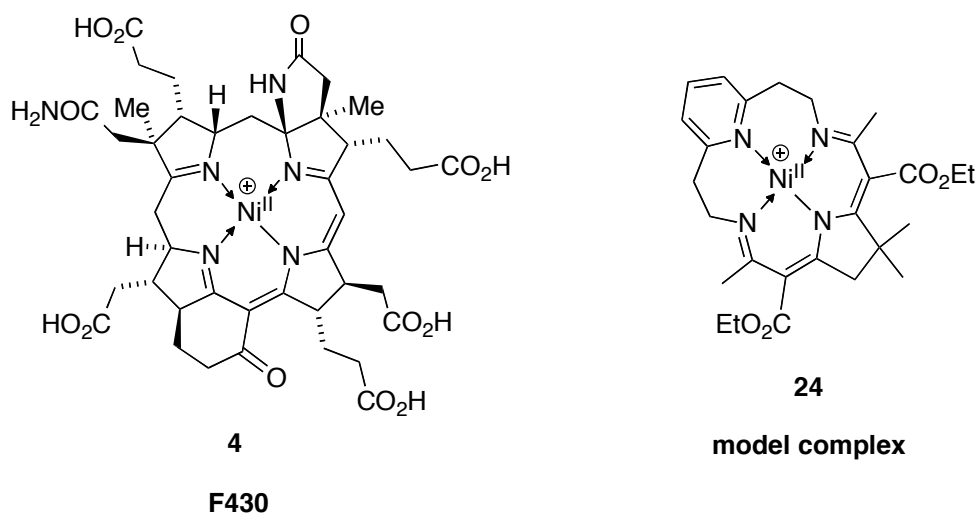
of F430. This decreased destabilization of the low-spin nickel(II) contributes to explain the decreased residual electrophilicity of the nickel in **24**, reflected in the lower reduction potential.



The nickel(I) character of the reduced form of **24** is less pronounced compared to F430 (**4**). Although *EPR and UV/Vis spectra gave proof for the formation of nickel(I)*, overreduction takes readily place and a mixture of hydrogenated species was isolated. This was reflected in DFT calculations by finding significant amount of spin density not only on the nickel, but also on the chromophore of the macrocycle.

In addition, results obtained by DFT calculations with the truncated computational model for F430 (**4**) revealed a more detailed picture of the *influence of not only the stereochemistry and the constitution of the macrocycle on the reductive behaviour of F430 (4), but also of the conformation of the macrocycle*. Again with DFT methods, the pronounced effect of the π -acceptor ability of the chromophore, controlled by the electron-withdrawing substituent at the meso-position of the chromophore, on the locus (and the potential) of reduction was revealed. The spin density on the nickel of a highly ruffled dicyano-substituted model, is predicted to be virtually identical to that predicted for F430 (**4**). This indicates that *the π -acceptor substituents on the chromophore have a major influence on the question of metal- vs. ligand centered reduction*.

Zusammenfassung

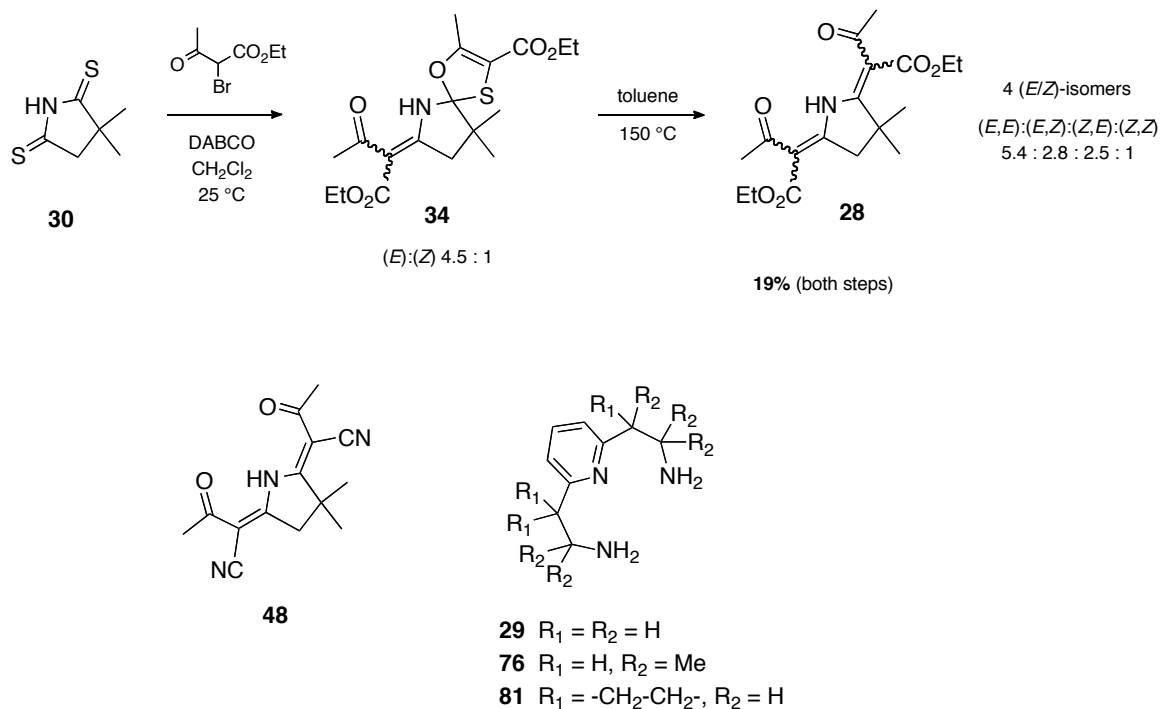


F430 (**4**) ist die prothetische Gruppe im Enzym Methyl-Coenzym M Reduktase (MCR), welches zwei wichtige Reaktionen im globalen Kohlenstoffkreislauf katalysiert: Methanbildung (letzter Schritt in der anaeroben Reduktion von CO_2 mit H_2) und die Rückreaktion, die anaerobe Oxidation von Methan (AOM). *Im aktiven Enzym ist das Nickelzentrum des Hydroporphinats F430 (4) Oxidationszustand +I.* Der katalytische Mechanismus der Umsetzung des Methylsulfids Methyl-Coenzym M und des Thiols Coenzym B zum entsprechenden Disulfid und Methan (in der Methanogenese) ist noch unbekannt. *Eine entsprechende Reaktion ist nicht bekannt ausserhalb der enzymatischen Chemie.* Angesichts der Relevanz der C-H Aktivierung (AOM) für die moderne Chemie streben wir ein vertieftes Verständnis der Beziehung zwischen der Struktur des makrozyklischen Liganden von F430 (**4**) und seiner zentralen Eigenschaft, der Reduktion zu Nickel(I) bei einem relativ hohen Potential, an.

Dafür wurde ein Modellligand (**27**) entworfen. Dieser enthält die Strukturelemente von F430 (**4**), die in einer vorausgegangenen Analyse als unverzichtbar für das Redoxverhalten von F430 (**4**) erachtet wurden.

Der Zielkomplexes **24** wurde durch die Kondensation des Diamins **29** mit dem "Dienimid" **28** hergestellt. Die Synthese des Diamins **29** war unproblematisch, doch die simultane Difunktionalisierung des Thioimids **30** durch Sulfidkontraktion ergab nicht das erwartete Produkt "Dienimid" **28**, sondern die Spiroverbindung **34**. Eine Kristallstruktur für diesen bemerkenswerten Spirozyklus, an dessen Spirozentrum nebst

einem Kohlenstoffatom drei verschiedene Heteroatome (S, O, N) gebunden sind, konnte erhalten werden. DFT Rechnungen wiesen darauf hin, dass die Regioselektivität der Spirozyklisierung hauptsächlich von der Präsenz der *gem*-Dimethylgruppen in **30** bestimmt wird. Der Spirozyklus **34** konnte erfolgreich zum "Dienimid" **28** umgewandelt werden. Zusätzlich wurde das Dicyanoanaloge von **28**, **48**, und substituierte Varianten von **29**, die Diamine **76** und **81**, hergestellt.

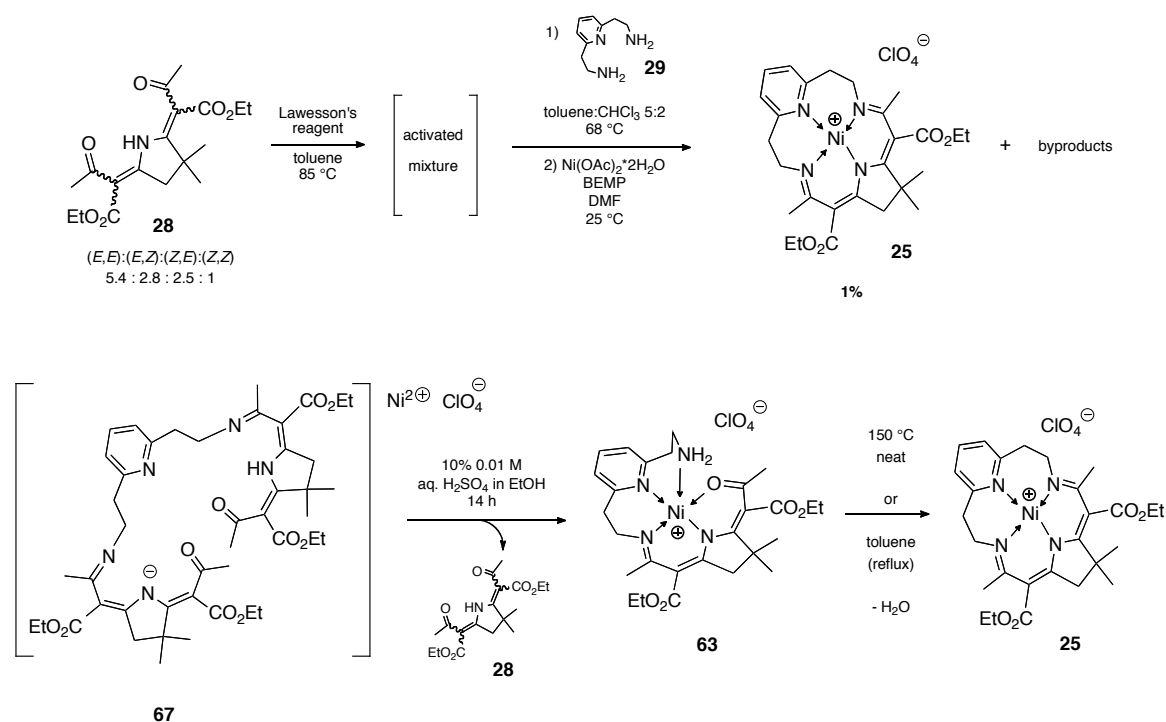


Wegen der inherent herabgesetzten Elektrophilie des "Dienimids" **28** erforderte die nachfolgende Makrozyklisierung die Aktivierung der Carbonyl-Gruppen in **28**, und die Reaktion ergab nur geringe Ausbeuten (1%). Die monokondensierten Nebenprodukte, Nickelkomplexe **63** and **67**, konnten allerdings anschliessend in den erwünschten Modellkomplex **24** überführt werden. Nach Aufreinigung von **24** durch HPLC, wurden 8 mg des reinen **24** als ClO_4^- -Salz **25** erhalten. Der Komplex konnte als PF_6^- -Salz **26** kristallisiert und seine Struktur durch Röntgenbeugung bestimmt werden.

In der Folge wurden die elektrochemischen und spektroskopischen Eigenschaften der Nickel(II)- und der Nickel(I)-Formen mittels zyklischer Voltammetrie, Spektroelektrochemie, ESR- und UV/Vis-Spektroskopie untersucht.

Das Reduktionspotential des Modellkomplexes **24** ist um 0.38 V tiefer als das von *F430* (**4**). Aus der Kristallstruktur von **26** ersieht man, dass der Ligand in der low-spin Nickel(II) Form von **24** eine starke sattelförmige Verzerrung aufweist. Dies erklärt sich

aus der hohen Flexibilität des Liganden, welche als Folge des gegenüber dem Naturstoff stark reduzierten Substitutionsgrades von **24** interpretiert wird. Im Gegensatz zu F430 (**4**) baut die Verzerrung der Ligandenperipherie als Folge der Anpassung des zu grossen Koordinationsraums an das kleine low-spin Nickel(II) Ion keine erhebliche Spannungsenergie auf. Die - relativ zu F430 (**4**) – stark verminderte Destabilisierung des low-spin Nickel(II)-Ions in **24** liefert einen Teil der Erklärung, wieso die axiale Elektrophilie des Nickelzentrums in **24** gegenüber F430 (**4**) herabgesetzt ist, was sich auch im tieferen Reduktionspotential äussert.



Der “Nickel(I)“-Charakter der reduzierten Form von **24** ist im Vergleich zu F430 (**4**) deutlich vermindert. Zwar beweisen ESR- und UV/Vis-Spektren die Bildung einer Nickel(I)-Spezies, doch führt verlängerter Kontakt mit dem Reduktionsmittel zu Überreduktion und zur Bildung von Produkten mit hydriertem Makrozyklus. Dies stimmt mit den Voraussagen von DFT-Rechnungen überein, welche eine Spinpopulation ergaben, die nicht nur auf dem Nickel, sondern in erheblichem Ausmass auch auf den Kohlenstoffatomen des Chromophors liegt.

Weiter wiesen DFT-Rechnungen mit einem (leicht vereinfachten) Modell für F430 (**4**) darauf hin, dass nicht nur die Stereochemie und die Konstitution des makrozyklischen Liganden von F430 (**4**) das Redoxverhalten beeinflussen, sondern auch dessen Konformation. Die DFT-Rechnungen sagen weiter voraus, dass der Ort (und das

Potential) der Reduktion wesentlich durch die π -Akzeptor-Eigenschaften des Chromophors – kontrolliert durch die elektronenziehenden Gruppen and den *meso*-Positionen des Chromophors – mitbestimmt wird. Im Gegensatz zum Modellkomplex mit zwei Ester-Gruppen, ist die von DFT-Rechnungen vorausgesagte Spindichteverteilung einer stark sattelartig verformten Dicyano-substituierten Variante des Modells mit der für F430 (4) vorausgesagten praktisch identisch. Dies deutet darauf hin, *dass die Frage, ob eine metall- oder eine ligandzentrierte Reduktion stattfindet, hauptsächlich von den π -Akzeptorsubstituenten am Chromophor abhängt.*