

- [9] J. M. Saa, G. Martorell, A. Garcia-Raso, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 678.
- [10] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.5–1.7 (m, 4H), 2.3 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 7 Hz, 2H), 3.1 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 7 Hz, 2H), 3.5 (s, 2H), 3.6 (m, 1H), 3.9–4.0 (m, 1H), 4.1–4.2 (m, 1H), 4.3–4.4 (m, 2H), 4.8 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 2 Hz, 1H), 7.6 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 7 Hz, 1H), 7.7 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 7 Hz, 1H), 8.1–8.2 (m, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 24.1, 30.5, 36.7, 40.1, 41.5, 64.3, 70.5, 78.5, 102.1, 122.5, 124.6, 130.5, 136.4, 141.7, 149.7, 154.1, 158.9, 180.5; FAB<sup>+</sup>-MS (Hochauflösung): ber. 381.0814 (MH<sup>+</sup>); gef. 381.0819. E.D. (262 nm) = 25 (KLH) und 28 (BSA).
- [11] a) B. A. L. Hurn, S. M. Chantler, *Methods Enzymol.* **1980**, 70, 104; b) R. Sugawara, C. Prato, J. Sipple, *Infect. Immun.* **1983**, 42, 863; c) E. Engvall, P. Perlmann, *J. Immunol.* **1972**, 109, 129.
- [12] Das Substrat **1** wurde durch Kupplung von 1-Acetyl-5-bromindol mit 2-Chlorpyran unter basischen Bedingungen, anschließende Desacetylierung und Reinigung durch RP-HPLC erhalten. Zellüberstände oder Ascites-Flüssigkeiten wurden mit dem gleichen Volumen an MES-Pufferlösung (pH 5.5), die 2 mM Substrat und 20% (v/v) DMF enthielt, verdünnt. Nach zwölfstündiger Inkubation bei 37°C war die Indigofarbe zu erkennen.
- [13] a) J. Jacobs, R. Sugawara, M. Powell, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2174; b) K. M. Shokat, *Dissertation*, University of California, Berkeley, CA, **1991**.
- [14] Die Versuche wurden durch Zugabe einer Stammlösung des Substrats **1** in DMF zu einer Lösung des Antikörpers im Testpuffer bei 37°C gestartet (die Antikörperkonzentration betrug 6.67 µM; 20% (v/v) DMF). Die Hydrolyse wurde durch HPLC [Microsorb-C18-RP-Säule (4.6 mm × 25 cm); Elutionsmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient (10–60%); interner Standard: 3-Nitrobenzonitril] verfolgt. Die Reaktionsgeschwindigkeiten wurden bei weniger als 10% Umsatz gemessen.
- [15] A. L. Grossberg, D. Pressman, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5478.
- [16] Die Substrate **2** und **4** wurden durch Kondensation von 3,4-Dihydro-2H-pyran mit *m*-Nitrobenzylalkohol bzw. *m*-Nitrophenol dargestellt. Das Produkt der ersten Kondensation wird mit Pd/C hydriert und anschließend mit Thiophosgen in Gegenwart von Hünig-Base zum Isothiocyanat umgesetzt, welches mit Ethylamin zum Produkt **2** reagiert. Versuchsbedingungen: 6.67 µM Antikörper, 250 µM Substrat, 10% (v/v) CH<sub>3</sub>CN im Reaktionspuffer, 22°C. Der Reaktionsablauf wurde wie oben beschrieben durch RP-HPLC mit 2,4-Dimethoxybenzamid als internem Standard verfolgt.
- [17] Für die Synthese des Substrats **3** wurde α-D-Glucosepentaacetat mit *m*-Nitrophenol in Gegenwart einer katalytischen Menge TiCl<sub>4</sub> bei Raumtemperatur in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> kondensiert und das dabei gebildete Produkt in K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH desacetyliert. Das Anomerenverhältnis war 3:1 (α:β). Versuchsbedingungen: 6.67 µM Antikörper, 2.5 mM Substrat, 10% (v/v) DMF. Der Reaktionsablauf wurde an einer Microsorb-Phenylsäule (4.6 mm × 15 cm) verfolgt.
- [18] ELISA-Tests (ELISA = enzyme-linked immunosorbent assays) mit Substrat-BSA-Konjugaten zeigten, daß 71 bzw. 63% der Antikörper gegen die Haptene **6** und **7** ihre Substrate binden konnten.
- [19] J.-L. Reymond, K. D. Janda, R. A. Lerner, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1690; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1711.
- [20] D. F. Wentworth, R. Wolfenden, *Biochemistry* **1974**, 13, 4715.

mer Proteine, die Enzyme, hervor. Chemiker stehen nun vor einem scheinbar unlösbaren Problem, wenn sie Enzyme nachmachen wollen: der begrenzten Lebensspanne menschlicher Wesen. Die Synthese komplexer Moleküle mit potentiell enzymartiger Wirkung ist eine zeitraubende Angelegenheit, und Chemiker können in den Jahren, die ihnen vergönnt sind, nur eine begrenzte Anzahl solcher Moleküle untersuchen. Ein evolutionärer Ansatz – wie ihn die Natur so erfolgreich angewendet hat – erscheint im organisch-chemischen Laboratorium als ein hoffnungsloses Unterfangen.

Uns kam nun der Gedanke, daß das Problem, dem sterbliche Chemiker gegenüberstehen, ein klein wenig erleichtert werden könnte, wenn man kovalente Bindungen vermeidet. Der Aufbau kovalenter Bindungen verschlingt die meiste Zeit, wenn man versucht, Enzyme nachzumachen. Würde man stattdessen die Enzymimitate über nichtkovalente Bindungen herstellen, könnte man eine Vielzahl solcher Spezies testen, denn nichtkovalente Bindungen entstehen praktisch sofort.

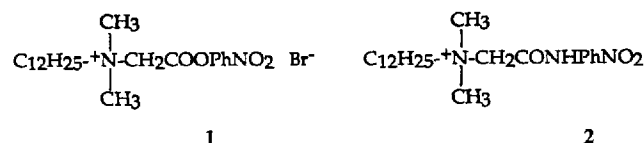
Unsere ursprüngliche Idee bestand also darin, Mengen langkettige Verbindungen mit Imidazol-, Carbonsäure-, Hydroxy- oder Amin-Funktionen an den Enden in Wasser in unterschiedlichen Verhältnissen zu mischen. Aufgrund hydrophober Wechselwirkungen sollten diese Verbindungen Assoziate bilden, die wir als „Klumpen“ bezeichnen. Ein solcher Klumpen ist eine Vielkomponentenmischung schwach assoziierter Verbindungen, die alle eine potentiell katalytisch wirksame Gruppe tragen, die zusammen mit den benachbarten Gruppen wirksam werden kann.

Wir haben nun Hunderte von „Klumpen“ mit Hilfe eines zweiminütigen spektralphotometrischen Tests daraufhin untersucht, ob sie die Hydrolyse des Esters **1** beschleunigen. Auf diese Weise entdeckten wir Systeme, die die Hydrolysegeschwindigkeit von **1** so stark erhöhen, daß sie mit konventionellen Methoden nicht mehr meßbar ist. Zu unserer Überraschung erwies sich reines Hexadecanoat dabei als das wirksamste dieser Systeme. Multikomponentenklumpen mögen zwar bei anderen Reaktionstypen wahrscheinlich etwas wirksamer sein (dies wird gerade untersucht)<sup>[2]</sup>, uns hatten jedoch die schnellen Hexadecanoat-induzierten Hydrolysen so neugierig gemacht, daß wir weitere Untersuchungen mit einem weniger reaktiven Substrat, dem Amid **2**, durchführten. Bevor wir auf Einzelheiten zu den kinetischen Untersuchungen eingehen, sollte noch etwas zu Hydrolysereaktionen an Amidinen gesagt werden.

## Schnelle Spaltung von Amidbindungen unter milden Bedingungen; ein evolutionärer Ansatz zur bioorganischen Katalyse\*\*

Fredric M. Menger\* und Zheng X. Fei

Von F. Monod stammt der Satz „Nature is a tinkerer“<sup>[1]</sup>. Dieses Zitat könnte man auch lesen als „Die Natur ist ein Kesselflicker ohne zeitliche Zwänge“. Denn die Natur hatte 4.5 Milliarden Jahre Zeit, ohne jede Eile unzählige Verbindungen zu synthetisieren und auszuprobieren und nach und nach die nützlichsten auszuwählen. Dieses durch den Zufall bestimmte Streben nach Verbesserung brachte eine Gruppe katalytisch wirksa-



Die Hydrolyse von Amidinen ist bei biologischen Systemen häufig anzutreffen, aber dies ist nicht der einzige Grund dafür, daß diese Reaktion seit Jahren das Interesse bioorganischer Chemiker weckt<sup>[3–8]</sup>. Amidgruppen sind resonanzstabilisiert und schwierig zu hydrolysieren. So verlangt z.B. eine typische Arbeitsvorschrift zur chemischen Hydrolyse aliphatischer Amide 10 h Rückfluß in 8 N HCl<sup>[9]</sup>. Daher stellen Amide für Chemiker, die sich für die Katalyse von Reaktionen sehr reaktionsträger Gruppen interessieren, eine besondere Herausforderung dar. Bis heute ist man dieser hauptsächlich durch intramolekulare Katalyse begegnet<sup>[3–8]</sup>; auch wir haben dazu ein Beispiel beigesteuert (nämlich ein Amid der Kempfischen Tricarbonsäure, dessen Hydrolyse um den Faktor 10<sup>12</sup> oder mehr beschleunigt

[\*] Prof. F. M. Menger, Dr. Z. X. Fei  
Department of Chemistry, Emory University  
Atlanta, GA 30322 (USA)  
Telefax: Int. + 404/727-6586

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation gefördert.

ist).<sup>[10]</sup> Aber bei diesen Enzymimitaten müssen die Amid-Funktion und die katalytische Gruppe dicht nebeneinander stehen, was durch kovalente Bindungen erzwungen wird, die bei der Synthese in das Molekül eingebaut werden<sup>[11]</sup>. Enzyme haben diesen Vorteil natürlich nicht; sie müssen allein aufgrund nicht-kovalenter Assoziation an ihren aktiven Zentren ihre Funktion erfüllen. Daher wäre es wünschenswert, ein Enzymimitat zu finden, das Amide unter biologischen Bedingungen und ohne „kovalente Hilfestellung“ spaltet. Die hydrophobe Verklumpung von **2** mit Hexadecanoat und die folgende schnelle Umsetzung sind ein Beispiel für ein solches enzymartiges Verhalten.

Die hydrophobe Assoziation eines Substrats an einen Katalysator und die dadurch verursachte Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit sind seit langem bekannt. Drei ältere, aber klassische Arbeiten, können als Beispiele herangezogen werden. Wagner et al.<sup>[12]</sup> berichteten, daß ein langkettiger *p*-Nitrophenylcarbonatester durch *N*-Stearylhistidin ungefähr 2000mal schneller hydrolysiert wird als durch *N*-Acetylhistidin. Gitler und Ochoa-Solano<sup>[13]</sup> fanden, daß micellares *N*-Myristoylhistidin *p*-Nitrophenylhexanoat ungefähr 20mal schneller hydrolysiert als *p*-Nitrophenylacetat. Und Moss et al.<sup>[14]</sup> beobachteten daß ein langkettiges Imidazolderivat für die Hydrolyse von *p*-Nitrophenylhexanoat ein um den Faktor 200 besserer Katalysator ist als Imidazol. Heute weiß man, daß *p*-Nitrophenylester keine realistischen Modelle für Amide sind<sup>[15]</sup>.

Lerner et al.<sup>[16]</sup> wollten „katalytische Antikörper entwickeln, die Reaktionen katalysieren, die energetisch anspruchsvoller sind“ und untersuchten wie wir die Hydrolyse eines *p*-Nitrophenylamids. Der Erfolg ihres biologischen und unseres chemischen Screenings wird unten vergleichend diskutiert.

Das Amid **2** ist stabil. Nach 27 Tagen bei pH 8 und 25.0 °C ist es unverändert (wie man an dem flachen Verlauf der Auftragung der Absorption bei 390 nm gegen die Zeit erkennt). Ermittelte man eine endliche Reaktionsgeschwindigkeit, indem man dieser Auftragung bewußt eine geringe Steigung zugestand, so erhielt man eine Halbwertszeit von etwa einem Jahr (Tabelle 1). In

Tabelle 1. Kinetische Daten [a] der Amidspaltung des Amids **2** ( $2 \times 10^{-5}$  M) in Wasser bei 25.0 °C.

Katalysator	[Katalysator] [M]	pH [b]	$k_{\text{obs}}$ [min <sup>-1</sup> ]	Halbwertszeit
–		8.0		> 1 Jahr
Acetat	0.20	7.0		> 450 h
Hexadecanoat	$2 \times 10^{-5}$	8.0	0.22	3.1 min
Hexadecanoat	$1 \times 10^{-5}$	8.0	0.12	5.8 min
Hexadecanoat	$5 \times 10^{-6}$	8.0	0.067	10 min
Hexadecanoat	$2 \times 10^{-5}$	5.0	0.11	6.3 min
Hexadecanoat	$2 \times 10^{-5}$	9.0	0.22	3.1 min
Dodecanoat	$2 \times 10^{-5}$	8.0	0.00082	840 min

[a] Die Geschwindigkeitskonstanten sind der Mittelwert aus mindestens zwei Versuchen und  $\pm 6\%$  genau. Die Kinetik war über zwei Halbwertszeiten klar erster Ordnung, was auf eine „pseudointramolekulare“ Reaktivität innerhalb der Klumpen, an die die Reaktanten vollkommen gebunden bleiben, hindeutet. [b] Das System ist bei pH 4.0 unlöslich. Die Lösungen bei pH 7.0 und 8.0 wurden mit 0.05 M Phosphat hergestellt, die Lösungen bei pH 5.0 und 9.0 mit 0.05 M Phthalat bzw. 0.1 M Borat.

Wirklichkeit muß die Halbwertszeit natürlich noch länger sein. Löste man das Amid **2** ( $2 \times 10^{-5}$  M) in einem 0.2 M Natriumacetatpuffer bei pH 7 und 25.0 °C, wurde auch nach 45 h keine Umsetzung beobachtet. Acetat ist als Katalysator selbst in hohen Konzentrationen nutzlos.

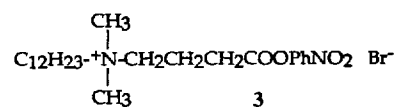
Wurde das Amid **2** ( $2 \times 10^{-5}$  M) mit Hexadecanoat ( $2 \times 10^{-5}$  M, pH 8, 25.0 °C) gemischt, so beobachtete man eine

Geschwindigkeitskonstante  $k_{\text{obs}}$  von  $0.22 \text{ min}^{-1}$ , entsprechend einer Halbwertszeit von 3 min (Tabelle 1). Um die durch Hexadecanoat bewirkte Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit zu bestimmen, nahmen wir in einer konservativen Schätzung an, daß die Halbwertszeit im 0.2 M Acetatsystem 450 h beträgt. Berücksichtigt man die Konzentrationsunterschiede findet man demnach, daß Hexadecanoat etwa  $10^8$ mal wirksamer ist als Acetat (die Zahl ergibt sich aus  $[450 \times 60]/3$  multipliziert mit  $0.2/2 \times 10^{-5}$ ). Die Beschleunigung der Reaktion im Vergleich zu acetatfreiem Puffer ist so groß, daß sie sich nicht mehr berechnen läßt. Offensichtlich ist die Katalyse durch Hexadecanoat bei enzymartigen Konzentrationen genauso effektiv oder effektiver als die bei vielen der intramolekularen Katalysen, die durch kovalente Bindungen in stärkerem Maße erzwungen werden<sup>[11]</sup>.

Eine Untersuchung der pH-Abhängigkeit (nicht dargestellt) an dem System Amid **2**/Hexadecanoat (jeweils  $2 \times 10^{-5}$  M) zeigte, daß sich die Reaktionsgeschwindigkeit im pH-Bereich von 5 bis 9 nur um den Faktor 2 ändert. Hexadecansäure muß hauptsächlich in der Carboxylatform wirksam sein. Die Geschwindigkeitskonstante verringerte sich auf  $8.2 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$  (um den Faktor 256), wenn nicht Hexadecanoat ( $2 \times 10^{-5}$  M), sondern Dodecanoat ( $2 \times 10^{-5}$  M) eingesetzt wurde (Tabelle 1). Die einfachste Erklärung hierfür ist, daß die Katalyse in Hexadecanoatklumpen stattfindet, deren Bildung höchstwahrscheinlich durch kationisches **2** induziert wird. Vermutlich ist die Dodecanoatkette zu kurz, um bei den äußerst niedrigen Konzentrationen, die bei den Versuchen eingesetzt wurden, eine Assoziation auszulösen. Mit dynamischer Lichtstreuung konnten unter den experimentellen Bedingungen keine gemischten Klumpen aus **2** und Hexadecanoat entdeckt werden; dies ist auf die geringen Konzentrationen der Komponenten zurückzuführen. Es ist jedoch bekannt, daß Mischungen aus entgegengesetzt geladenen Amphiphilen starke Komplexe bilden, die sich bei höheren Konzentrationen oft zu Vesikeln<sup>[17]</sup> oder Koacervaten<sup>[18]</sup> entwickeln.

Mischt man das Amid **2** ( $2 \times 10^{-5}$  M) mit Hexadecanoat ( $> 3 \times 10^{-5}$  M), so bildet sich ein Niederschlag; dies bestätigt erneut unsere Behauptung, daß die katalytische Funktion durch Komplexbildung bewirkt wird. Obwohl Löslichkeitsprobleme eine Untersuchung der Molekularität und der Kinetik der Reaktion über einen weiten Konzentrationsbereich verhinderten, konnten wir sicher feststellen, daß die Geschwindigkeitskonstante proportional zur Konzentration von Hexadecanoat abnimmt, wenn letztere von  $2 \times 10^{-5}$  M auf  $5 \times 10^{-6}$  M verringert wird (Tabelle 1). Die Absorption bei unendlicher Verdünnung nahm ebenfalls proportional ab, was zeigt, daß die Reaktion zwischen dem Amid **2** und Hexadecanoat stöchiometrisch verläuft. Offensichtlich bremsst die Bildung eines intermediären gemischten Anhydrids den Umsatz. Oder anders formuliert: die Spaltung der Amidbindung im Klumpen verläuft so schnell, daß die Hydrolyse des Anhydrids für die Gesamtreaktion der eigentlich geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist<sup>[19]</sup>.

Der Hexadecanoatkatalysator weist auch eine gewisse Substratspezifität auf. So wurde beim Amid **3**, einem nah verwandten Analogon von Amid **2**, keine Spaltung der Amidbindung beobachtet. Das Ausbleiben der Reaktion könnte auf die geringere induktive Aktivierung der Carbonylgruppe von **3** und auf eine ungünstige relative Anordnung von Amid- und Carboxylatgruppe im Klumpen zurückzuführen sein.



Zu welchem Ergebnis führt ein Vergleich unserer Befunde mit der antikörperkatalysierten Hydrolyse von *p*-Nitrophenylamid<sup>[16]</sup>? Für die Antikörperreaktion beträgt  $k_{\text{cat}}$   $0.05 \text{ min}^{-1}$ ; dieser Wert ist deutlich geringer als unser  $k_{\text{obs}}$  von  $0.2 \text{ min}^{-1}$ . Außerdem wurden die Versuche mit den Antikörpern unter schärferen Reaktionsbedingungen (pH 9, 37 °C) durchgeführt als unsere Experimente (pH 7–8, 25 °C). Allerdings wird das Amid **2**, anders als das bei den Antikörperarbeiten eingesetzte Substrat, durch eine Ammoniumgruppe im Molekül aktiviert. Wägt man dies alles ab, könnte man also zunächst den Schluß ziehen, daß die beiden Geschwindigkeitskonstanten vergleichbar sind, und daß eine „hoffnungsvolle Suche“ in einer Zufallsmischung aus Klumpen nicht weniger aussichtsreich ist als eine „hoffnungsvolle Suche“ in einer Zufallsmischung aus Antikörpern.

Faßt man zusammen, so wurde ein „Peptidasemodell“ entwickelt, bei dem geringe Katalysatorkonzentrationen (ca.  $10^{-5} \text{ M}$ ) zu einer starken Erhöhung (ca.  $10^8$ -fach) der Reaktionsgeschwindigkeit für ein Amids substrat führen. Die Reaktionsgeschwindigkeit hängt sowohl von der Struktur des Substrats als auch von der des Katalysators äußerst stark ab. Wir nehmen an, daß hydrophobe Bindungen zusammen mit elektrostatischer Anziehung zwischen der Carboxylatgruppe und dem kationischen Stickstoffzentrum vor der eigentlichen Reaktion zu einem engen Kontakt zwischen der Carboxylatgruppe und der Carbonylgruppe des Amids führen. Dies steht mit der beobachteten Kinetik erster Ordnung (Tabelle 1), der Strukturspezifität und der bekannten Neigung entgegengesetzt geladener Amphiphile zur Bildung starker Komplexe<sup>[17, 18]</sup> vollkommen in Einklang. Es sei darauf hingewiesen, daß wir bereits früher postuliert haben, daß ein längerer, räumlich enger Kontakt der Schlüssel sowohl für die Reaktivität von Enzymen als auch für die von Enzymmodellen ist<sup>[20, 21]</sup>.

Vielkomponentenklumpen<sup>[2]</sup> werden nun mit demselben Screeningverfahren, das zur Entdeckung der schnellen Amidhydrolyse geführt hat, daraufhin untersucht, ob sie auch für andere organische Reaktionen als Katalysatoren dienen können. Es gibt hier eine amüsante Parallele zur biologischen Evolution: die zufällig gebildeten Klumpen entsprechen zufälligen Mutationen, und unsere Auswahl der Klumpen mit den schnellsten Geschwindigkeitskonstanten entspricht der natürlichen Selektion. Und schließlich entspricht die Veröffentlichung über unsere besten Klumpen der Weitergabe der vorteilhaftesten Eigenschaften an zukünftige Generationen.

### Experimentelles

Das Amid **2** wurde durch die Umsetzung  $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}(\text{CH}_3)_2 + \text{BrCH}_2\text{COOCH}_3 \rightarrow \text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3\text{Br}^- = \text{RCOOCH}_3 \rightarrow \text{RCOOH} \rightarrow \text{RCOBr} \rightarrow \text{RCONHC}_6\text{H}_4\text{NO}_2$  (*para*-Isomer) hergestellt. Nach dreimaligem Umkristallisieren hatte das Amid **2** einen Schmelzpunkt von 213–214 °C; die spektroskopischen Daten (<sup>1</sup>H-NMR, FAB-MS, IR) und die Elementaranalyse waren konsistent mit der angegebenen Struktur. Die Reaktionen wurden bei 390 nm mit einem Varian-DMS-200-Spektralphotometer verfolgt (Thermostatisierung der Zelle auf  $25.0 \pm 0.1$  °C). Lösungsmittel war 3proz.  $\text{CH}_3\text{CN}$  in einem wäßrigen Phosphatpuffer.

Eingegangen am 28. Juli,  
veränderte Fassung am 2. September 1993 [Z 6241]

[1] F. Monod, *Science* **1977**, *196*, 1161.

[2] Typische Komponenten für die Klumpen (Hexadecanoat, *N,N*-Dimethyldodecylamin, Dodecanol, der Kupferkomplex von  $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$  etc.) wurden jeweils in Konzentrationen von  $<10^{-5} \text{ M}$  zusammengegeben. Einzelheiten werden später veröffentlicht.

[3] M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1258.

[4] R. Kluger, J. Chin, W.-W. Choy, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6976.

[5] J. T. Groves, R. M. Dias, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1033.

[6] I. B. Blagoeva, A. J. Kirby, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1985**, 1017.

[7] J. Suh, M. J. Kim, N. J. Seong, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4354.

[8] A. J. Kirby, R. S. McDonald, C. R. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1974**, 1495.

[9] J. C. Eck, C. S. Marvel, *Organic Synthesis, Collect. Vol. II*, Wiley, New York, **1943**, S. 374.

[10] F. M. Menger, M. Ladika, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6794.

[11] A. J. Kirby, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1980**, *17*, 183.

[12] R. G. Shorestein, C. S. Pratt, C. J. Hsu, T. E. Wagner, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6199.

[13] C. Gitler, A. Ochoa-Solano, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5004.

[14] R. A. Moss, R. C. Nahas, S. Ramaswani, W. J. Sanders, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3379.

[15] F. M. Menger, M. Ladika, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3145.

[16] K. D. Janda, D. Schloeder, S. J. Benkovic, R. A. Lerner, *Science* **1988**, *241*, 1188.

[17] E. W. Kaler, A. K. Murthy, B. E. Rodriguez, J. A. Zasadzinski, *Science* **1989**, *245*, 1371; H. Fukuda, K. Kawata, H. Okuda, S. L. Regen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1635.

[18] H. W. Hoyer, A. Marmo, M. Zoellner, *J. Phys. Chem.* **1961**, *65*, 1804.

[19] Siehe Lit. [10] für eine ähnliche intramolekulare Reaktion, bei der die Amidspaltung langsamer sein kann als die Hydrolyse des Anhydrids.

[20] F. M. Menger, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 206.

[21] Eine Übersicht über Katalyse bei organischen „Systemen“: F. M. Menger, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1104; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1086.

## Komplexstabilisierte Alkynyl- und Cycloalkenylisocyanide\*\*

Rainer Kunz und Wolf P. Fehlhammer\*

Professor Ernst Otto Fischer zum 75. Geburtstag gewidmet

Seit längerem interessieren wir uns für besonders einfache funktionelle Isocyanide, die, obwohl „frei“ beliebig instabil, am „schützenden Metall“ leicht aufgebaut werden können und in dieser Form dann als stabile Moleküle zur Verfügung stehen. Beispiele sind die bewiesenermaßen oder vermutet interstellaren Isocyanide  $\text{CNH}^{[1]}$ ,  $\text{CNNH}_2^{[2]}$  und  $\text{CNCN}^{[3, 4]}$ ; von  $\text{CNH}$  ist mittlerweile eine eigenständige metallorganische Chemie („Chemie der Isoblausäure“<sup>[4]</sup>) im Entstehen begriffen.

Ähnliches gilt für die über radikalische Alkylierungen von Cyanokomplexen gut zugänglichen Poly- und Perchloralkylisocyanide, z. B.  $\text{CNCCl}_2\text{—CCl}_2\text{R}$  und  $\text{CNCCl}_3^{[5, 6]}$ . In komplexierter Form erschien uns ersteres ein vielversprechender Vorläufer für Vinyl- und, weiter, Alkynylisocyanide, eine bis vor kurzem noch unbekannte Stoffklasse. Während jedoch die 1,2-Eliminierung zweier Chloratome unproblematisch verlief, widersetzte sich die Komplexverbindung einer weiteren Eliminierung zur C-C-Dreifachbindung<sup>[7]</sup>. Diese gelang kürzlich Lentz et al. durch Blitzpyrolyse von  $[\text{Cr}(\text{CO})_5\text{CNCCl=CHCl}]$ , allerdings unter gleichzeitiger Spaltung der Metall-Ligand-Bindung<sup>[8]</sup>. Instabilität und geringe Ausbeute des so erhaltenen freien Ethynylisocyanids stehen jedoch der Entwicklung einer Folgechemie entgegen.

[\*] Prof. Dr. W. P. Fehlhammer

Deutsches Museum

Museumsinsel 1, D-80538 München

Telefax: Int. + 89/2179-425

Dipl.-Chem. R. Kunz

Institut für Anorganische und Analytische Chemie der Freien Universität

Fabeckstraße 34–36, D-14195 Berlin

[\*\*] Metallkomplexe funktioneller Isocyanide, 22. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und vom Bundesministerium für Bildung und Wissenschaft im Rahmen des Graduiertenkollegs „Synthese und Strukturaufklärung niedermolekularer Verbindungen“ gefördert. Herrn Privatdozent Dr. D. Lentz danken wir für wertvolle Mithilfe bei den Röntgenstrukturanalysen. – 21. Mitteilung: W. P. Fehlhammer, R. Metzner, R. Kunz, *Chem. Ber.*, im Druck.