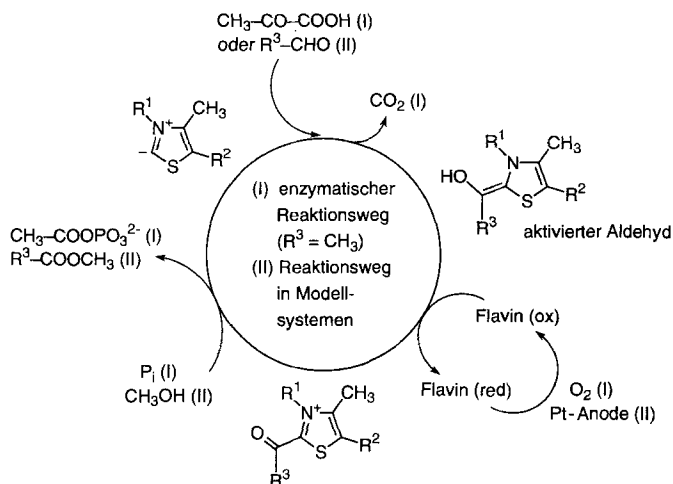


Ein Flavo-Thiazolio-Cyclophan als funktionsfähiges Modell für die Pyruvat-Oxidase **

Patrizio Mattei und François Diederich *

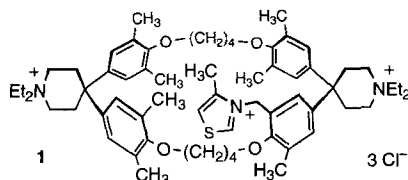
Pyruvat-Oxidase ist ein in Milchsäurebakterien vorkommendes Flavinadenin dinucleotid (FAD)- und Thiamindiphosphat (ThDP)-abhängiges Enzym^[2], dessen Struktur im Kristall kürzlich bestimmt wurde^[3]. Das Enzym katalysiert die Reaktion von Pyruvat zu Acetylphosphat (Schema 1, Reaktionsweg I).



Schema 1. Katalysezyklen für die durch Pyruvat-Oxidase katalysierte Umsetzung von Pyruvat zu Acetylphosphat (Reaktionsweg I) und für die Oxidation eines Aldehyds zu einem Methylester in Modellsystemen (Reaktionsweg II).

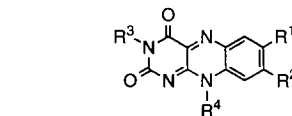
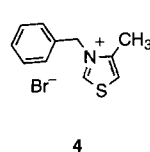
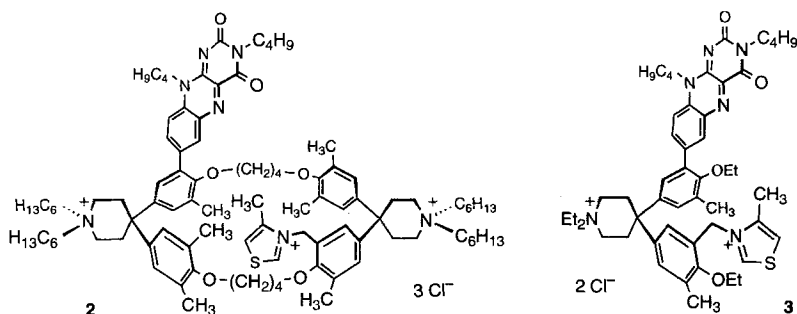
Die ThDP-vermittelte Decarboxylierung von Pyruvat erzeugt einen aktivierten Aldehyd, der von FAD oxidiert wird. Das dabei entstehende reduzierte Flavin (FADH_2) wird von molekularem Sauerstoff unter Bildung von H_2O_2 reoxidiert. Die aus der Oxidation des aktivierten Aldehyds hervorgegangene 2-Acetylthiazolium-Zwischenstufe reagiert schließlich mit anorganischem Phosphat, wobei der energiespeichernde Metabolit Acetylphosphat erzeugt und das Thiazolium-Ylid regeneriert wird.

In einer ähnlichen Reaktionssequenz werden Aldehyde in Wasser oder Alkoholen zu Carbonsäuren bzw. Estern oxidiert. (Schema 1, Reaktionsweg II). Katalysiert wurden diese Umsetzungen von einfachen Thiazolium-Ionen^[4], Thiazolium-Micellen^[5] und Thiazolio-Cyclodextrinen^[6] in Anwesenheit von Oxidationsmitteln wie Nitrobenzol^[4a-d], Hexacyanoferrat(III)^[6] und Flavinen^[4c, 5]. Wir berichteten vor einiger Zeit über katalytische Reaktionen mit dem Thiazolio-Cyclophan **1**, das eine



Bindungsstelle für aromatische Aldehyde enthält^[1]. In basischer methanolischer Lösung reagiert ein komplexierter aromatischer Aldehyd zum aktivierten Aldehyd^[7], der dann durch Transfer eines Hydrid-Äquivalents an ein Flavin-Derivat zu einem Acylthiazolium-Zwischenprodukt oxidiert wird^[8]. Diese Zwischenstufe reagiert rasch mit dem Lösungsmittel, wobei ein Methylester gebildet und das Thiazolium-Ylid zurückgewonnen wird. Das entstandene Dihydroflavin wird bei niedrigem anodischen Potential ($-300\text{ mV vs. Ag/AgCl}$) reoxidiert. Dieser Katalysezyklus ist eine milde Methode zur Darstellung aromatischer Ester mit hohen Umsatzzahlen. Die Umsatzzahlen sollten sich durch den Einbau des Flavins in das Rezeptormolekül weiter steigern lassen, denn CPK-Modellbetrachtungen zeigten, daß der aktivierte Aldehyd im Innern des Hohlraums von **1** nur schwer für eine intermolekulare Oxidation durch ein externes Flavin zugänglich ist. Zusätzlich schließt das schnelle Abfangen des aktivierten Aldehyds durch das Oxidationsmittel Nebenreaktionen wie die Benzoin-Kondensation aus und verhindert, daß die Oxidation zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt wird^[11].

In dieser Arbeit beschreiben wir die Synthese und eine vorläufige Evaluation der Katalysatoreigenschaften des neuartigen Cyclophans **2**, des ersten funktionsfähigen Modells der Pyruvat-Oxidase, das eine wohldefinierte Bindungsstelle mit den prosthetischen Flavin- und Thiazolium-Gruppen vereint. Wir vergleichen das Flavo-Thiazolio-Cyclophan **2** mit unserem früher veröffentlichten System $\{\mathbf{1} + \text{externes Flavin}\}$ ^[11], dem nicht-makrocyclischen Bis(coenzym)-Derivat **3** sowie dem einfachen System $\{N\text{-Benzylthiazolium-Ion } \mathbf{4} + \text{Flavin } \mathbf{5}\}$.

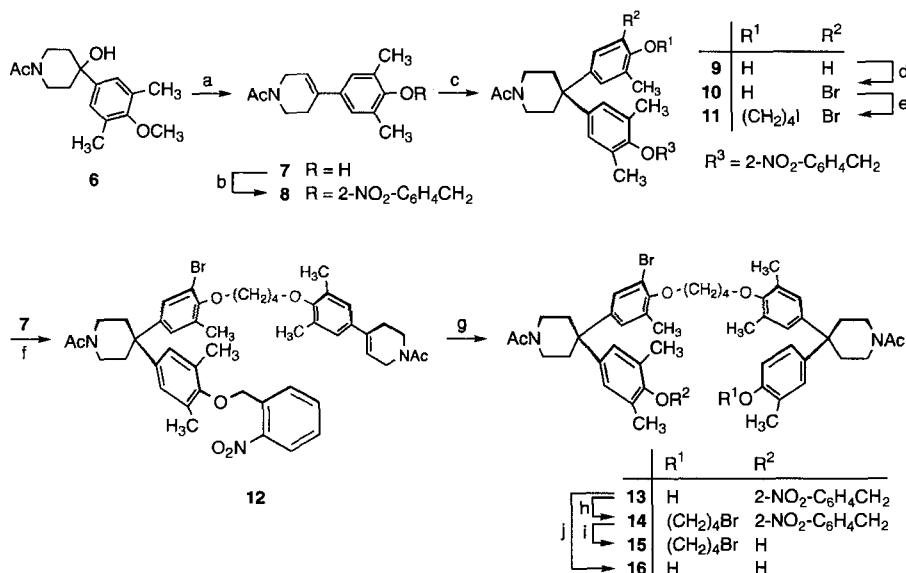


	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
5	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄	H	C ₄ H ₉	C ₄ H ₉
22	Br	H	C ₄ H ₉	C ₄ H ₉
26	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Tetra-O-acetylribityl

Im Unterschied zu früheren Tetraoxa[n.1.n.1]paracyclophan-Rezeptoren^[1, 9] ist **2** unsymmetrisch, d. h. die vier Benzolringe haben drei verschiedene Substitutionsmuster, weshalb ein neuer Syntheseweg ausgearbeitet werden mußte. Die Cyclisierungsvorläufer **15** und **16** werden aus dem tertiären Alkohol **6**^[11] dargestellt (Schema 2)^[10]. Die Phenolfunktion in den Verbindungen **8–14** wurde als 2-Nitrobenzylether geschützt, denn der Aufbau der beiden Diphenylmethan-Einheiten in **15** und **16** (Schritte *c* und *g* in Schema 2) erforderte eine Schutzgruppe, die gegenüber $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ stabil ist. Einfache Benzylether werden unter derartigen Friedel-Crafts-Bedingungen gespalten^[11]. Die photolytische Abspaltung der Schutzgruppe^[12] aus **13** und **14** gelang ohne Bruch der empfindlichen C-Br-Bindungen.

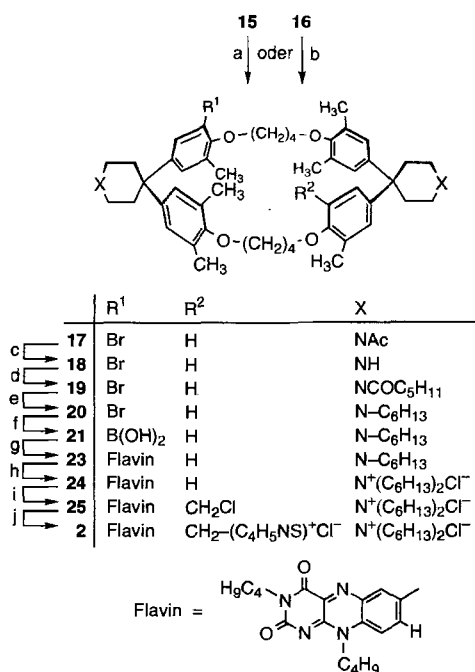
[*] Prof. F. Diederich, Dipl.-Chem. P. Mattei
Laboratorium für Organische Chemie
ETH-Zentrum
Universitätsstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)
Telefax: Int. +1/632-11 09

[**] Katalytische Cyclophane, 10. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom Stipendienfonds der Basler Chemischen Industrie und Hoffmann-La Roche unterstützt. Wir danken E. Martinborough und B. Brandenburg für ihre Hilfe bei den NMR-spektroskopischen Studien. – 9. Mitteilung: [1].



Schema 2. Synthese der Cyclisierungsvorläufer **15** und **16**. a) BBr₃, CH₂Cl₂, Rückfluß, 93 %; b) 2-Nitrobenzylchlorid, K₂CO₃, CH₃CN, Rückfluß, 98 %; c) *o*-Kresol, BF₃ · OEt₂, CH₂Cl₂, 50 °C, 93 %; d) Br₂, CH₂Cl₂, 0 °C, 92 %; e) 1,4-Diiodbutan, K₂CO₃, 2,6-Di-*tert*-butyl-*p*-kresol, Aceton, Rückfluß, 91 %; f) Cs₂CO₃, Aceton, 40 °C, 80 %; g) *o*-Kresol, BF₃ · OEt₂, CH₂Cl₂, 50 °C, 96 %; h) 1,4-Dibrombutan, K₂CO₃, CH₃CN, Rückfluß, 91 %; i) hv, 2,6-Di-*tert*-butyl-*p*-kresol, THF, 20 °C, 96 %; j) hv, THF, 20 °C, 87 %.

Die Synthese der Zielverbindung **2** aus den Cyclisierungsvorläufern **15** und **16** ist in Schema 3 beschrieben. Das ω -bromalkylierte Phenol **15** cyclisierte intramolekular zu **17** in einer Ausbeute von 83 %! Cyclophan **17** wurde in 41 % Ausbeute auch durch bimolekulare Makrocyclisierung von Bis(phenol) **16** mit 1,4-Dibrombutan erhalten. Hydrolyse von **17** zum zweifachen sekundären Amin **18**, gefolgt von Acylierung mit Hexanoylchlorid



Schema 3. Synthese des Flavo-Thiazolio-Cyclophan **2**. a) Cs₂CO₃, CH₃CN, Rückfluß, 83 %; b) 1,4-Dibrombutan, CS₂/CO₂, CH₃CN, Rückfluß, 41 %; c) KOH, 2-Methoxyethanol, Rückfluß, 95 %; d) Hexanoylchlorid, Et₃N, THF, 20 °C, 95 %; e) BH₃ · THF, THF, Rückfluß, 93 %; f) *n*BuLi, *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin (TMEDA), THF, -78 °C, dann B(OCH₃)₃, dann H⁺/H₂O; g) **22**, [PdCl₂(PPh₃)₂], aq. Na₂CO₃, PhH/EtOH, Rückfluß, 56 %; h) 1-Iodhexan, CH₃CN, Rückfluß, dann Ionenaustausch (Cl⁻), 88 %; i) aq. CH₂O, HCl (g), AcOH/conc. aq. HCl, 40 °C, 75 %; j) 4-Methylthiazol, 80 °C, 67 %.

ergab **19**, das mit BH₃ · THF zum zweifachen tertiären Amin **20** reduziert wurde. Die Boronsäure **21** wurde durch Metallierung des Bromcyclophan **20** mit *n*BuLi/TMEDA, anschließende Umsetzung mit Trimethylborat und wäßrige Aufarbeitung hergestellt. Suzuki-Kupplung^[13] von **21** mit dem 7-Bromflavin **22**^[14] lieferte **23** in 56 % Ausbeute (aus **20**). Dieser Schlüsselschritt in der Herstellung von **2** ist allgemein anwendbar und ermöglicht einen einfachen Zugang zu 7-Arylflavinen. Durch Quaternisierung von **23** und anschließenden Ionenaustausch wurde das Flavo-Cyclophan **24** gewonnen. Chlormethylierung von **24** mit CH₂O/HCl in AcOH/konz. Salzsäure^[11] führte zum benzyllischen Chlorid **25**. Das wasserlösliche Flavo-Thiazolio-Cyclophan **2** wurde schließlich durch Erwärmen von **25** in 4-Methylthiazol und anschließende chromatographische Reinigung an Umkehrphasen-Kieselgel (C₁₈) erhalten.

Die Komplexbildung von 2-Naphthaldehyd mit dem Flavo-Cyclophan **24** und dem Flavo-Thiazolio-Cyclophan **2** wurde durch ¹H-NMR-spektroskopische Titrations in D₂O/CD₃OD (3:2) bei 300 K untersucht (Tabelle 1). Die gemessene freie Bindungsenthalpie für den Komplex mit **24** lag in derselben Größenordnung wie diejenige eines ähnlichen Cyclophan ohne den Flavin-Teil^[1]. Der Komplex mit **2** ist etwas weniger stabil. Dies ist vermutlich auf die „Selbstkomplexierung“ des Thiazolium-Ringes im Hohlraum zurückzuführen, was schon bei **1** beobachtet wurde^[1].

Tabelle 1. ¹H-NMR-spektroskopisch („Bindungstitrations“) ermittelte Assoziationskonstanten *K_a* und freie Bindungsenthalpien $-\Delta G^\circ$ für 1:1-Komplexe mit 2-Naphthaldehyd bei *T* = 300 K [a].

Wirt	<i>K_a</i> [L mol ⁻¹]	$-\Delta G^\circ$ [kcal mol ⁻¹]	Lösungsmittel	erreichter Sättigungsgrad [%]
24	5300	5.1	D ₂ O/CD ₃ OD (3:2)	93
2	2900	4.8	D ₂ O/CD ₃ OD (3:2)	88
2	26	1.9	CD ₃ OD	71
3	– [b]	–	CD ₃ OD	–

[a] Titrations in D₂O/CD₃OD: [2-Naphthaldehyd] = 0.5 mM, [Cyclophan] variiert. Titrations in CD₃OD: [Wirt] = 10 mM, [2-Naphthaldehyd] variiert. Die Assoziationskonstanten wurden durch nichtlineare Kurvenanpassung nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate erhalten. Genauigkeit der *K_a*-Werte ca. ±15 %. Angegeben ist auch der maximal erreichte Sättigungsgrad. [b] Keine signifikante Komplexbildung beobachtet.

Die Oxidation von 2-Naphthaldehyd zu Methyl-2-naphthoat in Methanol wird von **2** in Anwesenheit von Et₃N katalysiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Et₃N (50 mM) zu einer entgasteten Lösung von **2** (0.5 mM) und 2-Naphthaldehyd (2–50 mM) unter Argon gestartet. Der Verlauf der Reaktion wurde anhand der Abnahme der Flavinchromophor-Absorption bei der Reduktion zur farblosen Dihydro-Form verfolgt. Die Anfangsgeschwindigkeiten wurden durch lineare Regressionsanalyse des linearen Abschnittes der Absorption als Funktion der Zeit bestimmt. Zum Vergleich wurde diese Oxidation unter ähnlichen Bedingungen auch mit **3** und {**4** + **5**} untersucht^[15].

Mit dem Cyclophan **2** wurde eine Sättigungskinetik beobachtet (Abb. 1, Tabelle 2). Durch Linearisierung nach Lineweaver-

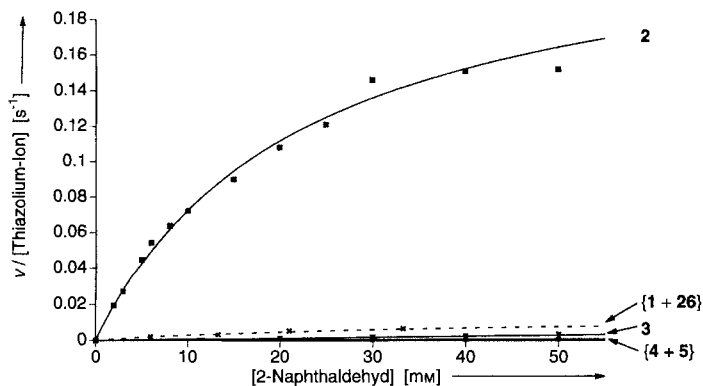


Abb. 1. Graphische Darstellung der relativen Anfangsgeschwindigkeit der Oxidation von 2-Naphthaldehyd zu Methyl-2-naphthoat als Funktion der Substratkonzentration; Katalyse durch 2, 3 und {4 + 5} [15] sowie {1 + 26} [1]. Für einen aussagekräftigen Vergleich wird $v/[\text{Thiazolium-Ion}]$ an Stelle von v aufgetragen, da die experimentellen Bedingungen verschiedene Konzentrationen der jeweiligen Katalysatoren erforderten [15].

Tabelle 2. Oxidation von 2-Naphthaldehyd zu Methyl-2-naphthoat in Anwesenheit von Et_3N in Methanol.

Katalysator	Geschwindigkeitskonstante 2. Ordnung [$\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$]
Flavo-Thiazolio-Cyclophan 2	$k_{\text{cat}}/K_M = 10$ [a]
Thiazolio-Cyclophan 1 und Flavin 26	$k_{\text{cat}}/K_M = 0.36$ [b]
Flavo-Thiazolio-Spalte 3	$k_2 = 0.058$
Thiazolium-Ion 4 und 7-Arylflavin 5	$k_2 = 0.015$

[a] $k_{\text{cat}} = 0.24 \text{ s}^{-1}$, $K_M = 23 \text{ mM}$. [b] $k_{\text{cat}} = 0.013 \text{ s}^{-1}$, $K_M = 36 \text{ mM}$.

Burk ($1/v$ vs. $1/[2\text{-Naphthaldehyd}]$)^[15] wurde $v_{\text{max}} = 1.2 \times 10^{-4} \text{ M s}^{-1}$ und $K_M = 23 \text{ mM}$ erhalten. Die Michaelis-Konstante ist geringfügig kleiner als die Dissoziationskonstante (K_a^{-1}), die durch $^1\text{H-NMR}$ -Titration ermittelt wurde (38 mM). Dies läßt sich durch unproduktive Konformationen des Wirt-Gast-Komplexes erklären^[16]. Es wurde eine Geschwindigkeitskonstante 1. Ordnung $k_{\text{cat}} = v_{\text{max}}/[2]$ von 0.24 s^{-1} berechnet; dieser Wert entspricht ungefähr einer zwanzigfachen Beschleunigung gegenüber der Reaktion mit dem bimolekularen System {1 + 26}^[11] und ist einer der höchsten, der je für künstliche Enzyme gemessen wurde^[17]. Da die bimolekulare Reaktion schon nullter Ordnung in bezug auf das Oxidationsmittel ist^[1, 5, 6], kann die Steigerung der Geschwindigkeit, die mit 2 erreicht wird, nicht als effektive Molarität ausgedrückt werden. Obwohl wir mit dem Verschwinden der Absorption des oxidierten Flavins tatsächlich die Anfangsgeschwindigkeit der Bildung der 2-Acylthiazolium-Zwischenstufe gemessen haben, können wir diesen Wert mit der Bildungsgeschwindigkeit des Methylesters gleichsetzen, da die Reaktion der Zwischenstufe mit MeOH unter basischen Bedingungen rasch verläuft^[18]. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen waren die Reaktionsgeschwindigkeiten in Anwesenheit von 3 und {4 + 5} linear proportional zur Substratkonzentration (Abb. 1).

Ein Vergleich der scheinbaren Geschwindigkeitskonstante k_{cat}/K_M für 2 mit den berechneten Geschwindigkeitskonstanten zweiter Ordnung für die katalytischen Systeme 3 und {4 + 5}, die keine makrocyclische Bindungsstelle aufweisen, ergab daß die Reaktion mit 2 um den Faktor 170 bzw. 670 schneller ist als mit 3 und {4 + 5}. Die beträchtliche Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit mit 2 ist eine Folge des intramolekularen Verlaufs aller Schlüsselschritte im Katalysezyklus. Die Bildung des Methylesters wurde durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestätigt.

Ein Vergleich mit authentischen Proben von 2-Naphthaldehyd und Methyl-2-naphthoat zeigte, daß kein Nebenprodukt gebildet wurde.

Versuche, die Reaktion unter aeroben Bedingungen durchzuführen, um das Flavin zu reoxidieren (in Analogie zur Reaktion mit Pyruvat-Oxidase, Schema 1) führten zur weitgehenden oxidativen Zerstörung des Thiazolium-Katalysators 2. Lediglich 1.1 Äquivalente des Methylesters wurden pro Äquivalent des Katalysators gebildet^[19]. Eine höhere Zahl von Katalysezyklen wurde mit dem reaktiveren 4-Formylbenzonitril („4-Cyanbenzaldehyd“) beobachtet. In künftigen präparativen Experimenten mit 2 möchten wir deshalb das oxidierte Flavin unter anaeroben Bedingungen elektrochemisch regenerieren und damit den Katalysezyklus schließen^[1]. Mit dem in Gramm-Mengen hergestellten 2 werden wir darüber hinaus auch die interessante katalytische Oxidation von Aldehyden zu Carboxamiden untersuchen. Parallel dazu soll die Monooxygenase-Aktivität des neuartigen Flavo-Cyclophans 24 bei der Hydroxylierung phenolischer Verbindungen studiert werden^[20].

Eingegangen am 31. Januar 1996 [Z 8771]

Stichworte: Cyclophane · Enzymmimetica · Pyruvat-Oxidase

- [1] S.-W. Tam-Chang, L. Jimenez, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 2616–2639.
- [2] a) B. Sedewitz, K. H. Schleifer, F. Götz, *J. Bacteriol.* **1984**, 160, 273–278; b) F. Götz, B. Sedewitz in *Biochemistry and Physiology of Thiamin Diphosphate Enzymes* (Hrsg.: H. Bisswanger, J. Ullrich), VCH, Weinheim, **1991**, S. 286.
- [3] a) Y. A. Muller, G. E. Schulz, *Science (Washington, D. C.)* **1993**, 259, 965–967; b) Y. A. Muller, G. Schumacher, R. Rudolph, G. E. Schulz, *J. Mol. Biol.* **1994**, 237, 315–335.
- [4] a) J. Castells, H. Llitjós, M. Moreno-Mañas, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 205–206; b) J. Castells, F. Pujol, H. Llitjós, M. Moreno-Mañas, *Tetrahedron* **1982**, 38, 337–346; c) H. Inoue, K. Higashiura, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 549–550; d) H. Inoue, S. Tamura, *ibid.* **1985**, 141–142; e) Y. Yano, Y. Tsukagoshi, *J. Chem. Res. (S)* **1984**, 406–407.
- [5] a) Y. Yano, Y. Hoshino, W. Tagaki, *Chem. Lett.* **1980**, 749–752; b) S. Shinkai, T. Yamashita, Y. Kusano, O. Manabe, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2543–2546; c) S. Shinkai, T. Yamashita, Y. Kusano, O. Manabe, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4947–4952; d) *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 563–568.
- [6] D. Hilvert, R. Breslow, *Bioorg. Chem.* **1984**, 12, 206–220.
- [7] a) Zur Diskussion der Reaktion von Thiazolium-Salzen mit Benzaldehyd siehe: Y.-T. Chen, G. L. Barletta, K. Hagjoo, J. T. Cheng, F. Jordan, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7714–7722; b) R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1762–1963; c) *ibid.* **1958**, 80, 3719–3726.
- [8] Diese Redox-Reaktion wurde eingehend an einem Modellsystem untersucht: C. C. Chiu, K. Pan, F. Jordan, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7027–7028.
- [9] a) F. Diederich, *Cyclophanes*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1991**; b) F. Diederich, K. Dick, D. Griebel, *Chem. Ber.* **1985**, 118, 3588–3619; c) D. R. Carcanague, F. Diederich, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 836–838; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 769–771.
- [10] Alle neuen Verbindungen wurden vollständig durch ^1H - und ^{13}C -NMR- sowie FT-IR-, UV/VIS- und Fluoreszenz-Spektroskopie, Massenspektrometrie (FAB^+ or EI) und Elementaranalyse oder hochauflösende Massenspektrometrie charakterisiert.
- [11] D. R. Carcanague, *Dissertation*, University of California, Los Angeles, **1991**.
- [12] B. Amit, E. Hazum, M. Fridkin, A. Patchornik, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1977**, 9, 91–96.
- [13] a) N. Miyaoura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, 11, 513–519; b) N. Miyaoura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457–2483.
- [14] a) F. Yoneda, Y. Sakuma, M. Ichiba, K. Shinomura, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 830–835; b) F. Yoneda, Y. Sakuma, K. Shinomura, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1978**, 348–351; c) F. Yoneda, K. Shinozuka, K. Hiromatsu, R. Matsushita, Y. Sakuma, M. Hamana, *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 28, 3576–3583.
- [15] Dreifache Messung erfolgte in einer 0.2 cm-UV-Küvette bei $T = 300 \text{ K}$ und $[\text{Et}_3\text{N}] = 50 \text{ mM}$. Die durch Linearisierung nach Eadie-Hofstee (v vs. $v/[2\text{-Naphthaldehyd}]$) und durch nichtlineare Kurvenanpassung der Daten der Sättigungskinetik nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate erhaltenen Werte für k_{cat} und K_M waren mit denjenigen aus der Lineweaver-Burk-Linearisierung identisch. Die Wellenlänge λ für die Beobachtung der Abnahme der

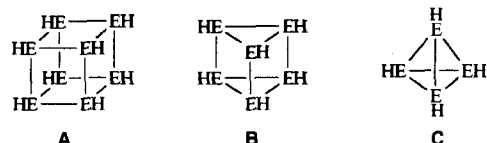
sichtbaren Flavin-Absorption wurde so gewählt, daß die Anfangsabsorption $A_0 = 1.0$ betrug: [2] = 0.5 mM, $\lambda = 455.0$ nm; [3] = 2 mM, $\lambda = 505.2$ nm; [4] = 10 mM und [5] = 2 mM, $\lambda = 510.4$ nm. Für die Reaktion mit {4 + 5} wurde gefunden, daß k_2 nullter Ordnung in bezug auf [5] ist. Die Reaktionsgeschwindigkeit für das katalytische System {1 + 26} wurde unter ähnlichen Bedingungen bei $T = 303$ K gemessen; L. S. Jimenez, *Dissertation*, University of California, Los Angeles, 1989 [1].

- [16] A. Fersht, *Enzyme Structure and Mechanism*, 2. Aufl., Freeman, New York, 1985.
 [17] H. Dugas, *Bioorganic Chemistry*, 3. Aufl., Springer, New York, 1995, zit. Lit.
 [18] T. C. Bruice, N. G. Kundu, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4087–4098.
 [19] Die Reaktionen liefen während 1 h bei Raumtemperatur; [Et₃N] = 50 mM, [Aldehyd] = 50 mM und [2] = 5 mM.
 [20] Ein eingehend untersuchtes, diese Reaktion katalysierendes Enzym ist die FAD-abhängige Monooxygenase 4-Hydroxybenzoat-Hydroxylase; siehe: B. Entsch. W. J. H. van Berkel, *FASEB J.* **1995**, *9*, 476–483.

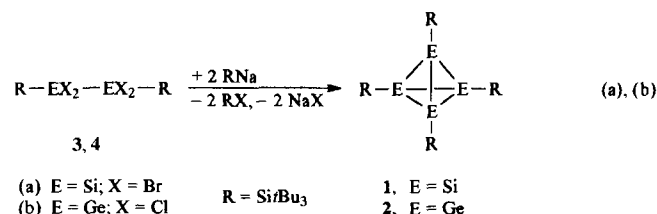
Tetrakis(tri-*tert*-butylsilyl)-tetrahedro-tetragerman (*t*Bu₃Si)₄Ge₄ – die erste molekulare Germaniumverbindung mit einem Ge₄-Tetraeder**

Nils Wiberg*, Walter Hochmuth, Heinrich Nöth, Andrea Appel und Martin Schmidt-Amelunxen

Nach ab-initio-Rechnungen^[1, 2] wächst die Spannungsenergie von (EH)_n-Polyedern (E = Si, Ge) mit der Zahl der dreigliedrigen Ringe, also in der Reihe *hexahedro*-Octasilan (-german) **A**, *triprisma*-Hexasilan (-german) **B**, *tetrahedro*-Tetrasilan (-german) **C**^[3]. Dementsprechend wurden zunächst die Hexa-



hedrane (ER)₈ (E/R = Si/SiMe₂*t*Bu^[4a], Si/CMe₂*i*Pr^[4b], Si/2,6-C₆H₃Et₂^[4c], Ge/CMeEt₂^[4c], Ge/2,6-C₆H₃Et₂^[4c]) und Triprismane (ER)₆ (E/R = Si/2,6-C₆H₃*i*Pr₂^[4e], Ge/CH(SiMe₃)₂^[4d], Ge/2,6-C₆H₃*i*Pr₂^[4e]) erhalten. Durch Reaktion von Tetrabrom-1,2-bis(supersilyl)disilan *t*Bu₃Si–SiBr₂–SiBr₂–Si*t*Bu₃ **3** mit Supersilylnatrium *t*Bu₃SiNa in Tetrahydrofuran (THF) konnten wir die erste molekulare Siliciumverbindung **1** mit einem Si₄-Tetraeder synthetisieren^[5, 6] [Gl. (a); Supersilyl = Si*t*Bu₃^[7]].



[*] Prof. Dr. N. Wiberg, Dipl.-Chem. W. Hochmuth, Prof. Dr. H. Nöth, Dipl.-Chem. A. Appel, Dr. M. Schmidt-Amelunxen
 Institut für Anorganische Chemie der Universität
 Meiserstraße 1, D-80333 München
 Telefax: Int. + 89/5902-578

[**] Verbindungen des Siliciums und seiner Gruppenhomologen, 108. Mitteilung; sterisch überladene Supersilyl-Verbindungen, 10. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert. – 107. bzw. 9. Mitteilung: Lit. [3].

Um analog zu einer molekularen Germaniumverbindung mit einem Ge₄-Tetraeder zu gelangen, setzten wir das aus GeCl₄ und *t*Bu₃SiNa in THF bei Raumtemperatur neben anderen Produkten (*t*Bu₃SiGeCl₃, (*t*Bu₃Si)₂GeCl₂, (*t*Bu₃Si)₂, *t*Bu₃SiCl) erhältliche, kristallstrukturanalytisch aufgeklärte Tetrachlor-1,2-bis(supersilyl)digerman *t*Bu₃Si–GeCl₂–GeCl₂–Si*t*Bu₃ **4**^[8] mit *t*Bu₃SiNa in THF bei –78 °C um und erhielten das *tetrahedro*-Tetragerman **2** in niedriger Ausbeute [Gl. (b)] neben anderen, auch bei der Reaktion von GeCl₂ · C₄H₈O₂ und *t*Bu₃SiNa anfallenden (siehe unten) supersilylhaltigen Verbindungen^[8]. Mit Natrium in C₆D₆ reagiert **4** bei Raumtemperatur zunächst zu **2**, das aber durch Natrium angegriffen wird; das dabei entstehende *t*Bu₃SiNa reagiert – wie beschrieben – mit nicht umgesetztem **4**^[8].

Mit GeCl₂ · C₄H₈O₂ reagiert *t*Bu₃SiNa in THF über eine Reihe von – zum Teil isolierbaren – Zwischenprodukten^[9] ebenfalls zu **2** und weiteren Verbindungen [Gl. (c)].



Das Tetragerman **2** bildet intensiv rote Kristalle, die von Wasser langsam hydrolysiert und von Luft rasch oxidiert werden. Auch läßt sich **2** mit Natrium reduzieren, wobei unter anderem *t*Bu₃SiNa entsteht, das durch Überführen mit Me₃SnCl in *t*Bu₃Si–SnMe₃ identifiziert werden kann.

Bisher erhielten wir nur aus den gemäß Gleichung (c) hergestellten Lösungen – nach Ersatz von THF durch Pentan – Kristalle, die sich röntgenographisch vermessen ließen^[12]. Allerdings enthalten diese neben **2** auch Superdisilan *t*Bu₃Si–Si*t*Bu₃^[11], das im Kristall die großen Lücken zwischen den nahezu kugelförmigen Molekülen **2** füllt und hierdurch das Kristallgefüge stabilisiert. Die monokline Elementarzelle der Kristalle mit der Zusammensetzung 2(*t*Bu₃Si)₄Ge₄ · (*t*Bu₃Si)₂ **2a** enthält vier Moleküle **2** und – in den Zwischenräumen – zwei Moleküle *t*Bu₃Si–Si*t*Bu₃ (Abb. 1). Im Kristall **2a** weist **2** annähernd regulär gebaute Ge₄-Tetraeder auf (Abb. 2). Die Ge–Ge- und Ge–Si-Abstände sind mit durchschnittlich 2.44 bzw. 2.38 Å geringfügig größer als die in H₃Ge–GeH₃ (2.41 Å^[13]) bzw.

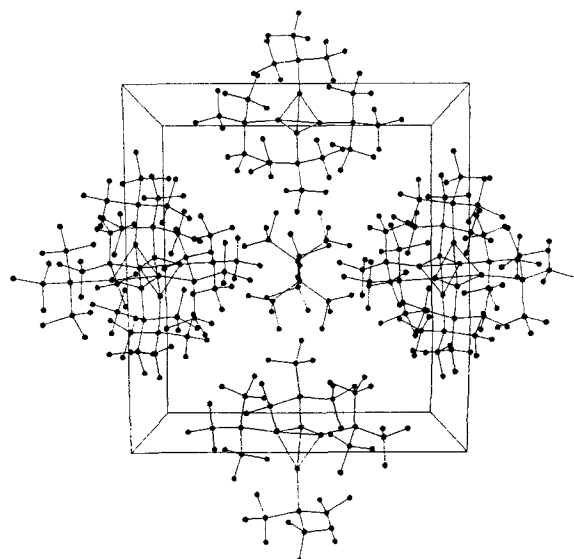


Abb. 1. Perspektivische Darstellung der monoklinen Elementarzelle von **2a** entlang der *c*-Achse.