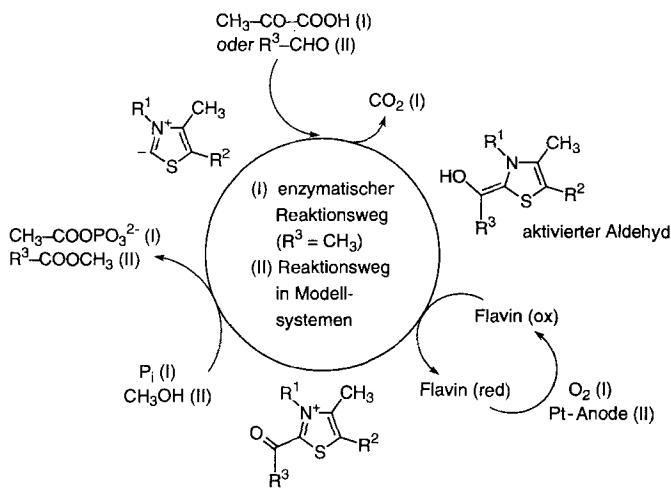


Ein Flavo-Thiazolio-Cyclophan als funktionsfähiges Modell für die Pyruvat-Oxidase **

Patrizio Mattei und François Diederich*

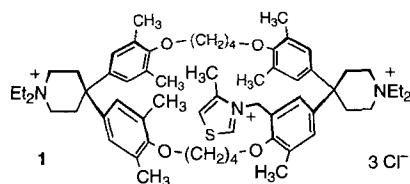
Pyruvat-Oxidase ist ein in Milchsäurebakterien vorkommendes Flavinadenindinucleotid(FAD)- und Thiamindiphosphat(ThDP)-abhängiges Enzym^[2], dessen Struktur im Kristall kürzlich bestimmt wurde^[3]. Das Enzym katalysiert die Reaktion von Pyruvat zu Acetylphosphat (Schema 1, Reaktionsweg I).



Schema 1. Katalysecyclen 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 aktivierte Aldehyd, der von FAD oxidiert wird. Das dabei entstehende reduzierte Flavin (FADH₂) wird von molekularem Sauerstoff unter Bildung von H₂O₂ reoxidiert. Die aus der Oxidation des aktivierte 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 Oxydationsmitteln wie Nitrobenzol^[4a-d], Hexacyanoferrat(III)^[6] und Flavinen^[4e, 5]. Wir berichteten vor einiger Zeit über katalytische Reaktionen mit dem Thiazolio-Cyclophan **1**, das eine

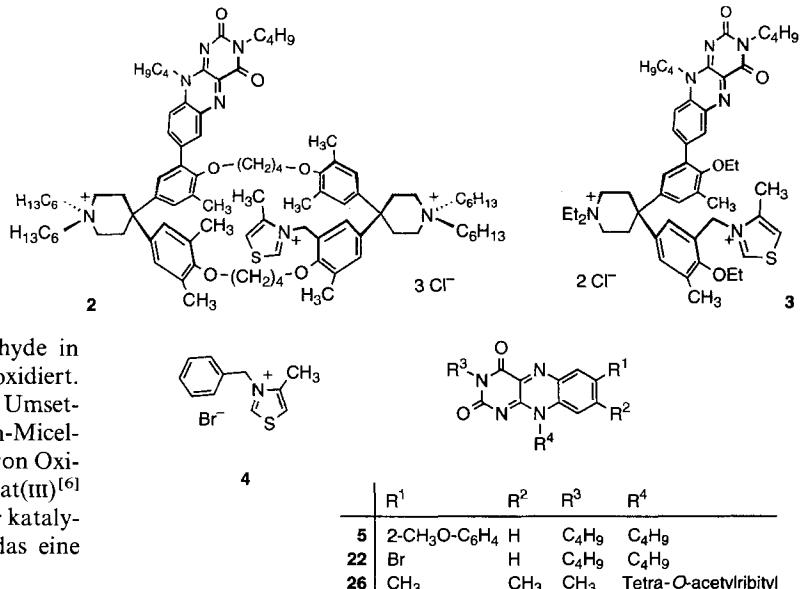


[*] Prof. F. Diederich, Dipl.-Chem. P. Mattei
Laboratorium für Organische Chemie
ETH-Zentrum
Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)
Telefax: Int. +1/632-1109

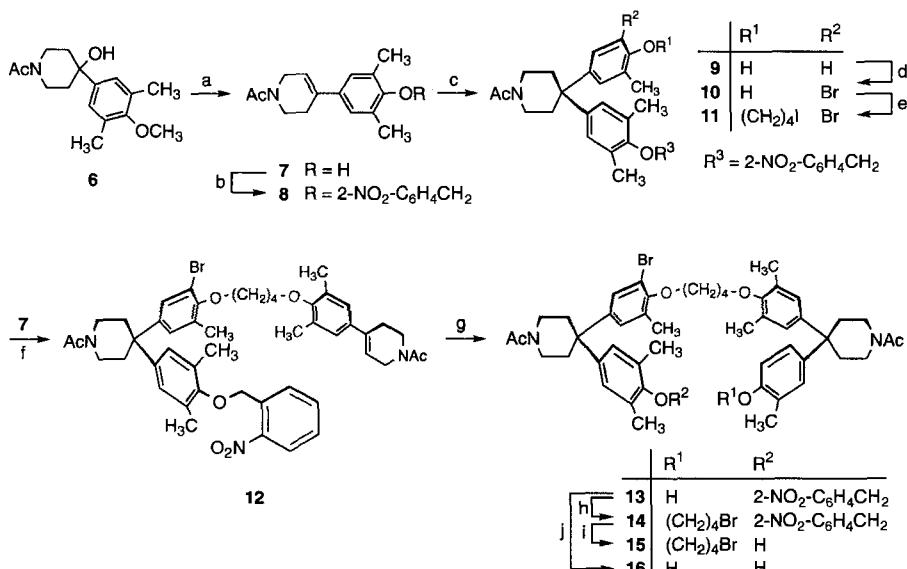
[**] Katalytische Cyclophane, 10. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom Stipendienfonds der Basler Chemischen Industrie und Hoffmann-La Roche unterstützt. Wir danken E. Martinborough und B. Brandenberg für ihre Hilfe bei den NMR-spektroskopischen Studien. – 9. Mitteilung: [1].

Bindungsstelle für aromatische Aldehyde enthält^[11]. In basischer methanolischer Lösung reagiert ein komplexierter aromatischer Aldehyd zum aktivierte Aldehyd^[7], der dann durch Transfer eines Hydrid-Äquivalents an ein Flavin-Derivat zu einem Acylthiazolium-Zwischenprodukt oxidiert wird^[18]. 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 mV vs. Ag/AgCl) reoxidiert. Dieser Katalysecyclus 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 aktivierte Aldehyds durch das Oxydationsmittel 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 prothetischen Flavin- und Thiazolium-Gruppen vereint. Wir vergleichen das Flavo-Thiazolio-Cyclophan **2** mit unserem früher veröffentlichten System **{1 + externes Flavin}**^[11], dem nicht-makrocyclischen Bis(coenzym)-Derivat **3** sowie dem einfachen System **{N-Benzylthiazolium-Ion 4 + Flavin 5}**.

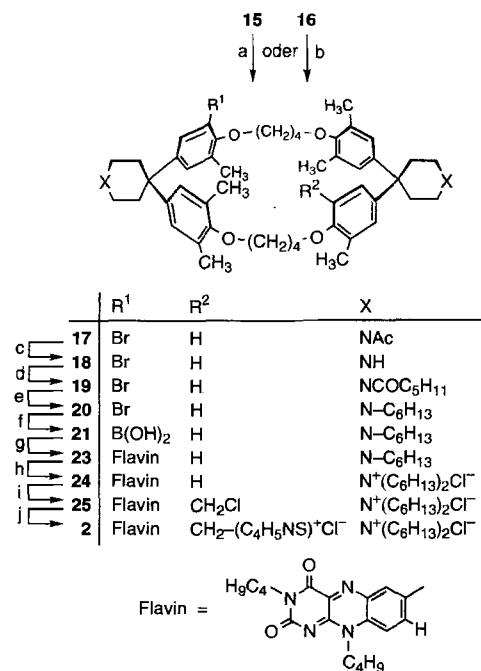


Im Unterschied zu früheren Tetraoxa[n.1.n.1]paracyclophan-Rezeptoren^[1, 9] ist **2** unsymmetrisch, d. h. die vier Benzolringe haben drei verschiedene Substitutionsmuster, weshalb ein neuer Syntheseweg ausgearbeitet werden mußte. Die Cyclisierungsvorläufer **15** und **16** werden aus dem tertiären 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 BF₃ · OEt₂ 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.



Schema 2. Synthese der Cyclisierungsvorläufer 15 und 16. a) BBr_3 , CH_2Cl_2 , Rückfluß, 93%; b) 2-Nitrobenzylchlorid, K_2CO_3 , CH_3CN , Rückfluß, 98%; c) o-Kresol, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , 50°C, 93%; d) Br_2 , CH_2Cl_2 , 0°C, 92%; e) 1,4-Di-tert-butyl-p-kresol, Aceton, Rückfluß, 91%; f) Cs_2CO_3 , Aceton, 40°C, 80%; g) o-Kresol, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , 50°C, 96%; h) 1,4-Dibrombutan, K_2CO_3 , CH_3CN , Rückfluß, 91%; i) $h\nu$, 2,6-Di-tert-butyl-p-kresol, THF, 20°C, 96%; j) $h\nu$, 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-Cyclophans **2**. a) Cs_2CO_3 , CH_3CN , Rückfluß, 83%; b) 1,4-Dibrombutan, CS_2CO_3 , CH_3CN , Rückfluß, 41%; c) KOH, 2-Methoxyethanol, Rückfluß, 95%; d) Hexanoylchlorid, Et_3N , THF, 20°C, 95%; e) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, THF, Rückfluß, 93%; f) $n\text{BuLi}$, $\text{N},\text{N},\text{N}',\text{N}'\text{-Tetramethylethylene diamine (TMEDA)}$, THF, -78°C, dann $\text{B}(\text{OCH}_3)_3$, dann $\text{H}^+/\text{H}_2\text{O}$; g) **22**, $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$, aq. Na_2CO_3 , PhH/EtOH, Rückfluß, 56%; h) 1-Iodhexan, CH_3CN , Rückfluß, dann Ionenaustausch (Cl^-), 88%; i) aq. CH_2O , HCl (g), $\text{AcOH}/\text{conc. aq. HCl}$, 40°C, 75%; j) 4-Methylthiazol, 80°C, 67%.

ergab **19**, das mit $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ zum zweifachen tertiären Amin **20** reduziert wurde. Die Boronsäure **21** wurde durch Metallierung des Bromcyclophans **20** mit $n\text{BuLi}/\text{TMEDA}$, 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 $\text{CH}_2\text{O}/\text{HCl}$ in $\text{AcOH}/\text{konz. Salzsäure}$ ^[11] führte zum benzylischen Chlorid **25**. Das wasserlösliche Flavo-Thiazolio-Cyclophan **2** wurde schließlich durch Erwärmen von **25** in 4-Methylthiazol und anschließende chromatographische Reinigung an Umkehrphasen-Kieselgel (C_{18}) erhalten.

Die Komplexierung von 2-Naphthaldehyd mit dem Flavo-Cyclophan **24** und dem Flavo-Thiazolio-Cyclophan **2** wurde durch $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Titrationen in $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$ (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 Cyclophans ohne den Flavin-Teil^[11]. 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^[11].

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

Wirt	K_a [L mol ⁻¹]	$-\Delta G^\circ$ [kcal mol ⁻¹]	Lösungsmittel	erreichter Sättigungsgrad [%]
24	5300	5.1	$\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$ (3:2)	93
2	2900	4.8	$\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$ (3:2)	88
2	26	1.9	CD_3OD	71
3	– [b]	–	CD_3OD	–

[a] Titrationen in $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$: [2-Naphthaldehyd] = 0.5 mM, [Cyclophan] variiert. Titrationen in CD_3OD : [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. $\pm 15\%$. Angegeben ist auch der maximal erreichte Sättigungsgrad. [b] Keine signifikante Komplexierung beobachtet.

Die Oxidation von 2-Naphthaldehyd zu Methyl-2-naphthoat in Methanol wird von **2** in Anwesenheit von Et_3N katalysiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Et_3N (50 mM) zu einer entgasten 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-

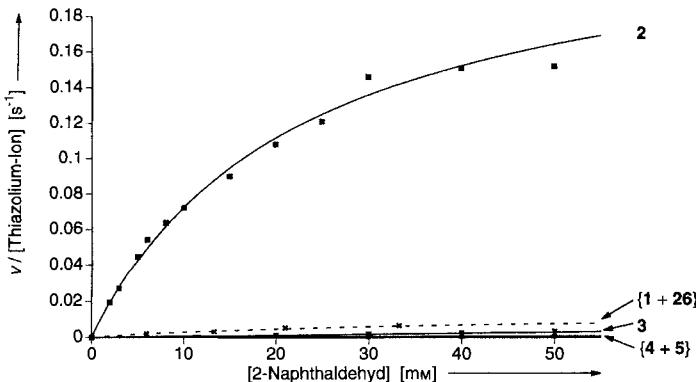


Abb. 1. Graphische Darstellung der relativen Anfangsgeschwindigkeit der Oxidation von 2-Naphthaldehyd zu Methyl-2-naphthoat als Funktion der Substratkonzentration; Katalyse durch **2**, **3** und $\{4 + 5\}$ [15] sowie $\{1 + 26\}$ [1]. Für einen aussagekräftigen Vergleich wird $v/[Thiazolium\text{-}Ion]$ an Stelle von v aufgetragen, da die experimentellen Bedingungen verschiedene Konzentrationen der jeweiligen Katalystoren 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 $v_{\text{max}} = 1.2 \times 10^{-4} \text{ ms}^{-1}$ 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 $\{1 + 26\}$ ^[1] 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 Katalysecyclus. 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 Katalysecyclen 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 Katalysecyclus schließen^[11]. 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. Higashira, *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. Hagioo, J. T. Cheng, F. Jordan, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7714–7722; b) R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1762–1763; 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. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513–519;
b) N. Miyaura, 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. I* **1978**, 348–351; c) F. Yoneda, K. Shinomura, 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 Sättigungskurve 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

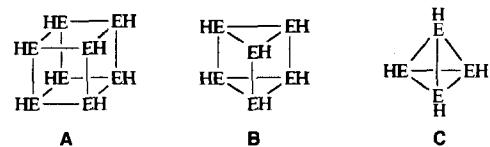
sichtbaren Flavin-Absorption wurde so gewählt, daß die Anfangsabsorption $A_\infty = 1.0$ betrug: [2] = 0.5 mM, $\lambda = 455.0$ nm; [3] = 2 mM, $\lambda = 505.2$ nm; [4] = 10 mM und [5] = 2 mM, $\lambda = 510.4$ nm. Für die Reaktion mit [4 + 5] wurde gefunden, daß k_2 nullter Ordnung in bezug auf [5] 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 liefern während 1 h bei Raumtemperatur; $[\text{Et}_3\text{N}] = 50$ mM, $[\text{Aldehyd}] = 50$ 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 Berk, *FASEB J.* **1995**, 9, 476–483.

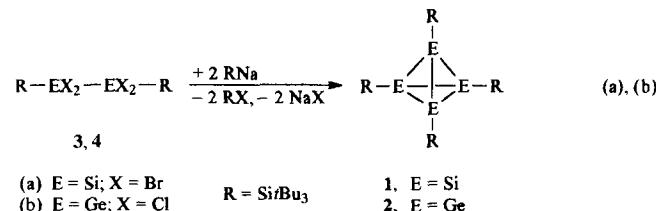
Tetrakis(*tri-tert-butylsilyl*)-*tetrahedro-tetragerman* ($t\text{Bu}_3\text{Si}$)₄ Ge_4 – die erste molekulare Germaniumverbindung mit einem Ge_4 -Tetraeder**

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

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



hedrane ($\text{ER})_8$ ($\text{E}/\text{R} = \text{Si}/\text{SiMe}_2, t\text{Bu}^{[4a]}, \text{Si}/\text{CMe}_2, i\text{Pr}^{[4b]}, \text{Si}/2,6-\text{C}_6\text{H}_3\text{Et}_2^{[4c]}, \text{Ge}/\text{CMeEt}_2^{[4c]}, \text{Ge}/2,6-\text{C}_6\text{H}_3\text{Et}_2^{[4c]})$ und Triprismane ($\text{ER})_6$ ($\text{E}/\text{R} = \text{Si}/2,6-\text{C}_6\text{H}_3, i\text{Pr}_2^{[4e]}, \text{Ge}/\text{CH}(\text{SiMe}_3)_2^{[4d]}, \text{Ge}/2,6-\text{C}_6\text{H}_3/\text{Pr}_2^{[4e]}$) erhalten. Durch Reaktion von Tetrabrom-1,2-bis(supersilyl)disilane $t\text{Bu}_3\text{Si}-\text{SiBr}_2-\text{SiBr}_2-\text{Si}t\text{Bu}_3$ **3** mit Supersilylnatrium $t\text{Bu}_3\text{SiNa}$ in Tetrahydrofuran (THF) konnten wir die erste molekulare Siliciumverbindung **1** mit einem Si_4 -Tetraeder synthetisieren^[5, 6] [Gl. (a); Supersilyl = $\text{Si}/t\text{Bu}_3^{[7]}$].



[*] 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 Ge_4 -Tetraeder zu gelangen, setzten wir das aus GeCl_4 und $t\text{Bu}_3\text{SiNa}$ in THF bei Raumtemperatur neben anderen Produkten ($t\text{Bu}_3\text{SiGeCl}_3$, $(t\text{Bu}_3\text{Si})_2\text{GeCl}_2$, $(t\text{Bu}_3\text{Si})_2$, $t\text{Bu}_3\text{SiCl}$) erhältliche, kristallstrukturanalytisch aufgeklärte Tetrachlor-1,2-bis(supersilyl)digerman $t\text{Bu}_3\text{Si}-\text{GeCl}_2-\text{GeCl}_2-\text{Si}-t\text{Bu}_3$ **4**^[8] mit $t\text{Bu}_3\text{SiNa}$ in THF bei -78°C um und erhielten das *tetrahedro*-Tetragerman **2** in niedriger Ausbeute [Gl. (b)] neben anderen, auch bei der Reaktion von $\text{GeCl}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ und $t\text{Bu}_3\text{SiNa}$ anfallenden (siehe unten) supersilylhaltigen Verbindungen^[8]. Mit Natrium in C_6D_6 reagiert **4** bei Raumtemperatur zunächst zu **2**, das aber durch Natrium angegriffen wird; das dabei entstehende $t\text{Bu}_3\text{SiNa}$ reagiert – wie beschrieben – mit nicht umgesetztem **4**^[8].

Mit $\text{GeCl}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ reagiert $t\text{Bu}_3\text{SiNa}$ 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 $t\text{Bu}_3\text{SiNa}$ entsteht, das durch Überführen mit Me_3SnCl in $t\text{Bu}_3\text{Si}-\text{SnMe}_3$ 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 $t\text{Bu}_3\text{Si}-\text{Si}/t\text{Bu}_3$ ^[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 $2(t\text{Bu}_3\text{Si})_4\text{Ge}_4 \cdot (t\text{Bu}_3\text{Si})_2$ **2a** enthält vier Moleküle **2** und – in den Zwischenräumen – zwei Moleküle $t\text{Bu}_3\text{Si}-\text{Si}t\text{Bu}_3$ (Abb. 1). Im Kristall **2a** weist **2** angehängt regulär gebaute Ge_4 -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 $\text{H}_3\text{Ge}-\text{GeH}_3$ (2.41 Å^[13]) bzw.

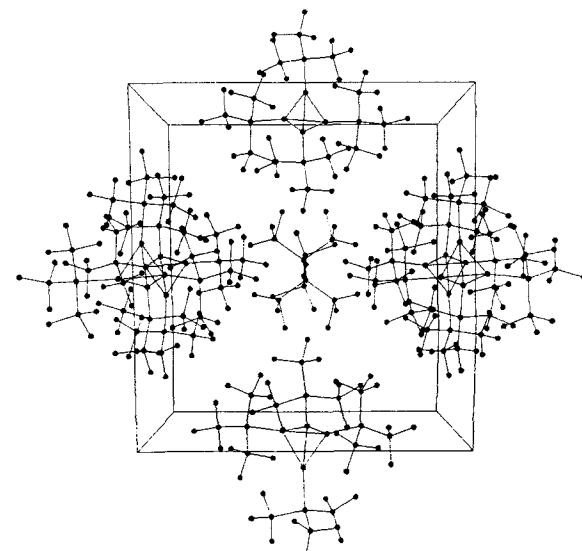


Abb. 1. Perspektivische Darstellung der monoklinen Elementarzelle von **2a** entlang der *c*-Achse.