

Si13–Si18–)₂ die stärksten Mehrfachbindungsanteile tragen (vgl. Abb. 2c). Über die Gründe, warum hochgeladene Si-Zintl-Anionen so häufig planar sind, werden wir an anderer Stelle berichten.^[8]

In der Polyanionenstruktur sind die Si₁₀¹⁰⁻-Einheiten ekliptisch übereinander gestapelt (Abb. 2a). Trotz des relativ großen Abstandes der Ringebenen von $c/2 = 4.91$ pm sind π^* - π^* -Wechselwirkungen zwischen den Ringen möglich, die zu einer eindimensionalen Leitfähigkeit in Stapelrichtung führen. Solche Wechselwirkungen sind erst kürzlich für eine Reihe verwandter Verbindungen nachgewiesen worden, wobei zwischen den stets ekliptisch gestapelten planaren Zintl-Anionen Abstände zwischen 430 und 500 pm beobachtet wurden.^[3, 4, 8] Durch die Wechselwirkung zwischen ekliptisch gestapelten Ringsystemen entsteht eine ausgeprägt eindimensionale Leitfähigkeit, während senkrecht dazu halbleitendes Verhalten vorliegt. Solche Halbleiter stehen zwischen den intermetallischen Phasen und den normalen Zintl-Verbindungen, die die Valenzregeln streng einhalten. Da sich ihre strukturellen Einzelheiten trotz allem noch gut mit einfachen Elektronenabzählregeln verstehen lassen und der halbleitende Charakter überwiegt, aber eine exakte Valenzelektronenzahl nicht angegeben werden kann, wollen wir sie „erweiterte Zintl-Phasen“ nennen. Diese Bezeichnung wird auch durch praktisch alle bisher an solchen Siliciden von uns durchgeführten Bandstrukturrechnungen gestützt: Alle besetzten elektronischen Zustände sind Si-zentriert (im Sinne des in Abb. 2b gezeigten MO-Schemas). Damit lassen sie sich von intermetallischen Phasen unterscheiden.

An wenigen Beispielen konnte schon gezeigt werden, daß zweidimensionale Polyanionen des Siliciums und Germaniums, wie sie in CaSi₂,^[10] Li₃NaSi₆^[11] und Li₇Ge₁₂^[12, 13] auftreten, topochemische Reaktionen zu neuen Elementmodifikationen^[11, 13] und Siloxanen zeigen^[14, 15], die neuerdings wieder großes Interesse auf sich gezogen haben. Auch die von uns gefundenen neuen polymeren Si-Anionen in Ba₂Eu₃Si₇,^[5] Ca₃Si₄, Ca₁₄Si₁₉^[4, 2] und im hier vorgestellten Sr₁₃Mg₂Si₂₀^[4] könnten in dieser Hinsicht interessant sein.

Eingegangen am 3. März,
veränderte Fassung am 24. November 1997 [Z10185]

Stichwörter: Festkörperchemie • Schichtstrukturen • Silicium • Strukturaufklärung • Zintl-Anionen

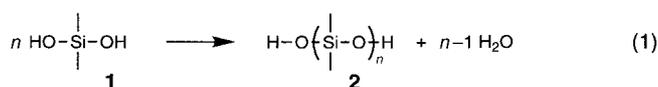
- [1] E. Zintl, *Angew. Chem.* **1939**, 52, 1; W. Klemm, *Proc. Chem. Soc. London* **1959**, 329; H. G. von Schnering, *Angew. Chem.* **1981**, 93, 44; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 33; H. G. von Schnering, W. Hönle, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 243; H. Schäfer, B. Eisenmann, *Rev. Inorg. Chem.* **1981**, 3, 29; R. Nesper, *Prog. Solid State Chem.* **1990**, 20, 1.
- [2] R. Nesper, A. Currao, S. Wengert in *Organosilicon Chemistry II, From Molecules to Materials* (Hrsg.: N. Auner, J. Weis), VCH, Weinheim, **1995**.
- [3] A. Currao, J. Curda, R. Nesper, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1996**, 622, 85.
- [4] A. Currao, Dissertation, ETH Zürich, **1995**; Diplomarbeit, ETH Zürich, **1991**.
- [5] C. Häußermann, R. Nesper, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1593; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1462.
- [6] Differentialthermoanalytische (DTA-)Untersuchungen an Proben mit Zusammensetzungen von 33.3/11.7/55 sowie von 40/10/50 Atomprozent Sr/Mg/Si, die auch für die Synthesen verwandt wurden,

- zeigen, daß sich Sr₁₃Mg₂Si₂₀ oberhalb von 1253K peritektisch zersetzt. Für die erste Zusammensetzung konnte durch Tempern bei 1223K ($t_1 = 99$ h) eine reine Probe insofern erhalten werden, als im beobachteten Pulverdiagramm keine weiteren Verbindungen festzustellen sind. Der untersuchte Kristall wurde aus einer Synthese bei 1243K ($t_1 = 8$ d) isoliert. Bei dieser Temperatur findet man Sr₁₃Mg₂Si₂₀ als Haupt- und Sr₄Si₇ sowie SrSi₂ als Nebenkomponenten. Im Syntheseprodukt für die zweite Zusammensetzung findet man bei 1234K ($t_1 = 10$ h) und 1243K ($t_1 = 99$ h) Sr₁₃Mg₂Si₂₀ als Haupt- und SrSi als Nebenkomponente. Tempert man hingegen für beide Zusammensetzungen bei ca. 1363K ($t_1 = 30$ bzw. 10 h), so erhält man als Hauptprodukt SrSi, das mit wenig Sr₄Si₇ und Sr₂Mg₂Si₃ verunreinigt ist.
- [7] Zur Kristallstruktur: *Pbam* (Nr. 55), $a = 15.200(3)$, $b = 23.201(6)$, $c = 9.823(2)$ Å, $Z = 4$, $V = 3464.1$ Å³, $\rho_{\text{ber.}} = 3.354$ g cm⁻³, 2907 unabhängige Reflexe ($R_{\text{int.}, F^2} = 0.176$), 2109 Reflexe mit $F^2 > 2\sigma(F^2)$, $R(F^2) = 0.085$, $R_w(F^2) = 0.164$. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter der Hinterlegungsnummer CSD-408183 angefordert werden.
- [8] R. Nesper, S. Wengert, unveröffentlicht; siehe auch S. Wengert, Dissertation, ETH Zürich, **1997**.
- [9] H. Bock, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 413; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 414.
- [10] K. Janzon, H. Schäfer, H. Weiss, *Z. Naturforsch.* **B1968**, 23b, 1544; J. Evens, *J. Solid State Chem.* **1978**, 24, 199.
- [11] H. G. von Schnering, M. Schwarz, R. Nesper, *J. Less-Common Met.* **1988**, 137, 297.
- [12] A. Grüttner, R. Nesper, H. G. von Schnering, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 933; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 912.
- [13] A. Grüttner, Dissertation, Universität Stuttgart, **1982**.
- [14] H. Kautsky, G. Herzberg, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1924**, 139, 135.
- [15] A. Weiss, G. Beil, H. Meyer, *Z. Naturforsch.* **B1979**, 34, 25.

Silandiole: eine neue Klasse potenter Protease-Inhibitoren**

Scott McN. Sieburth,* Thomas Nittoli,
Alfred M. Mutahi und Luxuan Guo

Niedere Dialkylsilandiole bilden dank ihrer Neigung zur Selbstkondensation [Gl. (1)] das Fundament der Siloxan- und Silicon-Industrie, und Siloxanpolymere **2** gelten als stabile und inerte Materialien.^[1] Dimethylsilandiol **1** ist das am

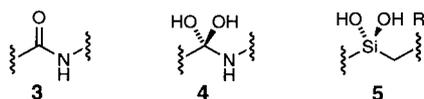


[*] Prof. Dr. S. McN. Sieburth, Dr. T. Nittoli, Dr. A. M. Mutahi, L. Guo
Department of Chemistry,
State University of New York at Stony Brook
Stony Brook, New York 11794-3400 (USA)
Fax: (+1) 516-632-8882
E-mail: ssieburth@ccmail.sunysb.edu

[**] Diese Arbeit wurde durch The Center for Biotechnology finanziert und durch die New York State Science and Technology Foundation sowie durch Wyeth-Ayerst Research unterstützt. Förderung für die eingesetzten NMR-Spektrometer wurde durch die National Science Foundation gewährt (CHE9413510). T. N. wurde zum Teil durch ein GAANN-Stipendium unterstützt (P200A4014596). L. G. wurde durch ein Grant-in-Aid für Undergraduate Research durch die American Cyanamid unterstützt.

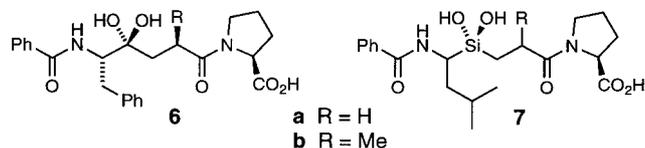
besten bekannte Siloxanmonomer und das mit der größten Neigung zur Polymerisation. Sterisch stärker gehinderte Silandiole können dagegen stabil sein, und in einigen Fällen gelingt mit ihnen die Bildung von Oligomeren nur unter drastischen Bedingungen.^[2]

Organosilane kommen in der Natur nicht vor, sie sind aber an sich nicht toxisch.^[3] Da Silicium dem Kohlenstoff am ähnlichsten ist, waren Derivate des Siliciums Gegenstand zahlreicher Untersuchungen bei der Suche nach biologisch aktiven Verbindungen.^[4, 5] Ein Dialkylsilandiol **5**^[6, 7] sollte ein isosterisches Analogon der tetraedrischen Hydrolysezwischenstufe **4** eines Peptids **3** sein: Das Siliciumatom eines



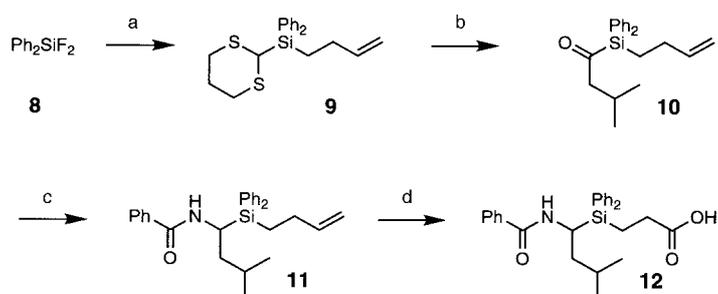
Silandiole ist in der tetraedrischen Konfiguration am stabilsten, und die Hydroxygruppen sind exzellente Wasserstoffbrückenbindungsdonoren und -acceptoren.^[8, 9] Dennoch erwiesen sich einfache Silandiole^[10] und Silantriole^[11] bei früheren Versuchen, Hydrolasen zu inhibieren, als inaktiv. Wir berichten hier über die erste Synthese von Dipeptidanaloga auf Silandiolbasis und die Entdeckung, daß diese Verbindungen potente Inhibitoren der Metalloproteasen und damit therapeutisch wichtige Zielmoleküle für die medizinische Chemie sein können.

Ein Keton-Inhibitor (**6**, in der hydratisierten Form dargestellt) für Angiotensin Converting Enzyme (ACE) diente als Modell für das Design des Silandiol-Inhibitors. Dieses Keton



wird vermutlich am aktiven Zentrum des Enzyms hydratisiert.^[12] Das Silandiolanalogon **7** weist drei entscheidende Unterschiede zu **6** auf: das zentrale Siliciumatom, eine Isobutylgruppe statt der Benzylgruppe^[13] und die Bildung von **7** als Diastereomerenmischung. Bei der Synthese von **7** war eine Silanol-Schutzgruppe notwendig. Dazu wurden Phenylgruppen ausgewählt, in der Erwartung, daß deren Hydrolyse mit starken Säuren ähnlich den Standardverfahren zur Peptidenschutzung verlaufen würde^[14, 15] und deshalb mit der Amidgruppe im Molekül verträglich sein sollte.

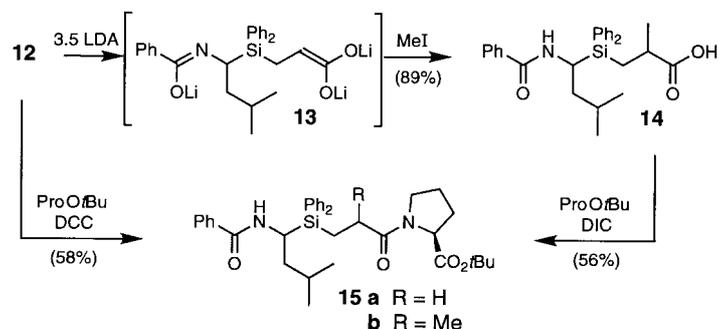
Die Synthese von **7** beginnt mit der Umsetzung von Difluordiphenylsilan^[16] mit 1-Brommagnesium-3-buten und 2-Lithium-1,3-dithian (Schema 1).^[17] Das resultierende 2-Silyldithian **9** wurde deprotoniert, mit Isobutylbromid alkyliert und anschließend hydrolysiert. Man erhielt das mäßig stabile Silylketon **10**, das mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol reduziert wurde. Nach Mesylierung und anschließender Substitution durch Azid wurde das Produkt erneut mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert und danach zu **11** benzyliert. Die Doppelbindung von **11** wurde unter den



Schema 1. Synthese des Diphenylsilans **12**. a) 1. C_4H_7MgBr (83 %), 2. $C_6H_5S_2Li$ (96 %); b) 1. *n*BuLi, *i*BuBr (92 %), 2. $HgCl_2$, H_2O (88 %); c) 1. $LiAlH_4$ (69 %), 2. MsCl, NaN_3 (87 %), 3. $LiAlH_4$, 4. $PhCOCl$ (88 % über zwei Stufen); d) OsO_4 (kat.), Jones-Reagens (96 %). Ms = Methansulfonyl.

Weinreb-Bedingungen^[18] oxidativ gespalten, wodurch die Carbonsäure **12** erhalten wurde.

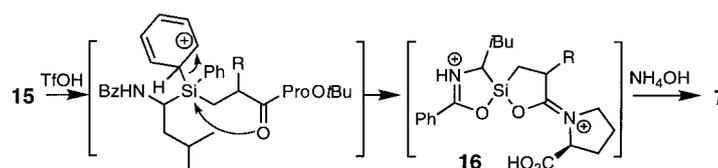
Die Einführung der Methylgruppe in der α -Position zur Carboxygruppe konnte mit dem Trianion **13** in guter Ausbeute erreicht werden, allerdings nicht stereoselektiv (Schema 2). Die Säuren **12** und **14** wurden mit *L*-Prolin-*tert*-



Schema 2. Synthese des Diphenylsilans **15**. LDA = Lithiumdiisopropylamid. DCC = Dicyclohexylcarbodiimid. DIC = Diisopropylcarbodiimid.

butylester zu den Silandiolvorstufen **15a** bzw. **15b** umgesetzt, wobei man ein Gemisch von zwei bzw. vier Diastereomeren erhielt.^[17]

Die Reaktion von Phenylgruppen, die an ein Siliciumatom gebunden sind, mit Trifluormethansulfonsäure ist eine Standardmethode zur Herstellung von Silyltriflaten.^[19, 20] Hier wurde sie mit der Hydrolyse des *tert*-Butylesters kombiniert. Unter Berücksichtigung der relativen Reaktivitäten der funktionellen Gruppen in **15** sollte der Angriff am protonierten Arylring eher durch die benachbarte Amidcarbonylgruppe als durch das Triflation erfolgen (Schema 3). Deshalb nehmen wir während der Spaltung unter sauren Bedingungen in nichtnucleophilen Lösungsmitteln die Spiroverbindung **16**



Schema 3. Die Hydrolyse von **15** kann durch die Amidcarbonylgruppe unterstützt werden. Tf = Trifluormethansulfonyl, Bz = Benzoyl.

als mögliche Zwischenstufe an. Die Hydrolyse von **16** sollte leicht verlaufen, da einfache, fünfgliedrige Silylether gespannt sind.^[21] In diesem Fall führte die Umsetzung von **15a** und **15b** mit Trifluormethansulfonsäure in Dichlormethan bei 0 °C über 30 min und die anschließende Zugabe von Ammoniumhydroxid zu **7a** bzw. **7b** als Diastereomeregemische, die sich schwer auftrennen ließen. Die Ausbeuten an isoliertem **7a** und **7b** nach HPLC-Reinigung betragen 39% bzw. 21%.

Die Silandiole **7a** und **7b** wurden auf ihre Inhibitorfähigkeit gegenüber ACE nach den Methoden von Cushman et al.^[22] und Holmquist et al.^[23] getestet, wobei kommerziell erhältliche Enzyme und Substrate eingesetzt wurden. Die gemessenen IC₅₀-Werte sind in Tabelle 1 neben den bekann-

Tabelle 1. Inhibierung von ACE durch **6** und **7**.

	R	IC ₅₀ ^[24] (6)	IC ₅₀ (7)
a	H	3.2 nM	57 nM
b	Me	1.0 nM	14 nM

ten Werten für **6a** und **6b**^[24] aufgeführt. Bemerkenswerterweise wird für **6** und **7** durch die Einführung der Methylgruppe in α -Position zur Amidcarbonylgruppe die Enzyminhibierung um den Faktor 3–4 erhöht. Die IC₅₀-Werte der wirksameren Inhibitoren **6b** und **7b** unterscheiden sich um den Faktor 14. Diese Unterschiede sind wahrscheinlich auf die Gegenwart von schwach aktiven Diastereomeren im Gemisch **7b** und auf die Substitution einer Isobutylgruppe durch eine Benzylgruppe in **6** zurückzuführen.

Eine enantioselektive Synthese der Isomere von **7** würde sicherlich die Aktivität verbessern. Die hier dargestellte Chemie sollte auch einen asymmetrischen Aufbau aller Stereozentren ermöglichen. Wir haben hier die Verwendung von Arylgruppen als stabile, aber dennoch leicht hydrolysierbare Silanol-Schutzgruppen demonstriert, die mit einer peptidomimetischen Synthese vereinbar sind. Die Silandiole **7a** und **7b** sind die zur Zeit komplexesten Silandiole und repräsentieren eine neue Klasse von Inhibitoren für Metalloproteasen.

Experimentelles

Die Inhibierung von ACE (EC 3.4.15.1, Sigma) wurde durch Verfolgen der Absorption bei 340 nm mit einem Lambda-5-UV/Vis-Spektrophotometer (Perkin-Elmer) gemessen. Die Proben wurden in Polystyrol-Einwegküvetten vorbereitet und bei 37 °C inkubiert. Jede Küvette wurde mit 1.0 mL Substrat (0.5 mM Lösung, pH 8.2, N-[3-(2-Furyl)acryloyl]-L-Phenylalanyl-glycylglycin, Sigma) und 0.1 mL der Enzymlösung (aus Schweinen isoliert) in einer gepufferten Humanserumbase (Sigma) gefüllt. Stammlösungen der Verbindungen **7a** und **7b** wurden in entionisiertem, mit 0.3 M NaCl und 0.05 M Trizma (Sigma) auf pH=8.3 gepuffertem Wasser bei 37 °C zubereitet; diese Lösung wurde zum Küvetteninhalt gegeben, um die gewünschte Konzentration zu erhalten. Die Lösungen mit und ohne Inhibitoren wurden 5 min bei 37 °C äquilibriert und die Geschwindigkeiten gemessen. Captopril wurde zum Eichen verwendet. Die Messungen wurden für jede Konzentration dreimal durchgeführt.

Eingegangen am 3. September 1997 [Z10883]

Stichwörter: Angiotensin Converting Enzyme • Enzyminhibitoren • Peptidmimetica • Silanole • Struktur-Aktivitäts-Beziehungen

- [1] F. O. Stark, J. R. Falender, A. P. Wright in *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 2 (Hrsg.: G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel), Pergamon, New York, **1982**, S. 305–363; S. S. Brown, T. C. Kendrick, J. McVie, D. R. Thomas in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Vol. 2 (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon, New York, **1995**, S. 111–135.
- [2] P. D. Lickiss, *Adv. Inorg. Chem.* **1995**, *42*, 147–262.
- [3] K. D. Friedberg, E. Schiller, W. B. Farnham in *Handbook on Toxicity of Inorganic Compounds* (Hrsg.: H. G. Seiler, H. Sigel), Dekker, New York, **1988**, S. 595–617.
- [4] R. Tacke, H. Linoh in *The Chemistry of Organic Silicon Compounds* (Hrsg.: S. Patai, Z. Rappoport), Wiley, New York, **1989**, S. 1143–1206.
- [5] S. McN. Sieburth in *Designing Safer Chemicals* (Hrsg.: S. C. DeVito, R. L. Garrett), American Chemical Society, Washington, DC, **1996**, S. 74–83.
- [6] Diphenylsilandiol ist das einzige Silandiol, bei dem biologische Aktivität festgestellt wurde. Für einen hervorragenden Übersichtsartikel siehe Lit.^[4].
- [7] Über eine Reihe von Silanolen mit hervorragender Aktivität als Antagonisten des Muscarin-Rezeptors wurde berichtet: R. Tacke, D. Reichel, M. Kropfgans, P. G. Jones, E. Mutschler, J. Gross, X. Huo, M. Waelbroeck, G. Lambrecht, *Organometallics* **1995**, *14*, 251–262, zit. Lit.
- [8] R. West, L. S. Wilson, D. L. Powell, *J. Organomet. Chem.* **1979**, *178*, 5–9.
- [9] R. Damrauer, S. R. Kass, C. H. DePuy, *Organometallics* **1988**, *7*, 637–640.
- [10] R. E. Galaray, Z. P. Kortylewicz, *Biochem. J.* **1985**, *226*, 447–454.
- [11] K. Curley, R. F. Pratt, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1529–1538.
- [12] G. Shoham, D. W. Christianson, D. A. Oren, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1988**, *85*, 684–688.
- [13] Erste Versuche, eine zu **7** analoge Verbindung mit einer Benzylgruppe anstelle der Isobutylgruppe herzustellen, schlugen fehl.
- [14] J. P. Tam, R. B. Merrifield in *The Peptides*, Vol. 9 (Hrsg.: S. Udenfried, J. Meienhofer), Academic Press, New York, **1987**, S. 185–248.
- [15] F. Gharahdaghi, J. Mathers, S. M. Mische in *Techniques on Protein Chemistry III* (Hrsg.: R. H. Angeletti), Academic Press, New York, **1992**, S. 199–208.
- [16] H. J. Emelús, C. J. Wilkins, *J. Chem. Soc.* **1944**, 454–456; C. Eaborn, *ibid.* **1952**, 2846–2849.
- [17] Die Verbindungen **9–12** wurden vollständig charakterisiert; **14**, **15** und **7** wurden durch Massenspektrometrie und ¹H-NMR-Spektroskopie charakterisiert. **7a** und **15a** sind 1:1-Gemische der Diastereomere; **7b**, **14** und **15b** sind annähernd 1:1:1-Gemische. Vollständige experimentelle Details werden an anderer Stelle veröffentlicht werden.
- [18] J. R. Henry, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4745.
- [19] W. Uhlig, *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 733–739.
- [20] A. R. Bassindale, T. Stout, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *271*, C1–C3.
- [21] R. J. P. Corriu, C. Guérin, G. Guirand, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 8–9.
- [22] D. W. Cushman, H. S. Cheung, *Biochem. Pharm.* **1971**, *20*, 1637–1648.
- [23] B. Holmquist, P. Bünning, J. F. Riordan, *Anal. Biochem.* **1979**, *95*, 540–548.
- [24] R. G. Almquist, J. Crase, C. Jennings-White, R. F. Meyer, M. L. Hoefle, R. D. Smith, A. D. Essenburg, H. R. Kaplan, *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 1292–1299.