

- Signal wurde nicht registriert; HR-MS (FAB): ber. für $C_{18}H_{28}NO_9P_2$ $[M+1]^+$: 464.1239; gef.: 464.1294.
- [15] Diphosphat **2** wurde als reines, farbloses Pulver erhalten und bis zur Verwendung bei -78°C aufbewahrt. Charakteristische Daten: $R_f = 0.8$ (iPrOH/25 mm NH_4HCO_3 1:3 an RP18-Kieselgel); UV (H_2O): λ_{max} (ϵ) = 194 (32498), 220 (23235), 253 (7340), 353 nm (5236); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, D_2O): δ = 7.58 (br. d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.19–6.26 (m, 1H), 5.14–5.24 (m, 2H), 4.78 (br. s, 1H), 4.25–4.36 (m, 4H), 2.45 (m, 3H), 1.67–1.80 (m, 8H), 1.45 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), ein NH-Signal wurde nicht registriert; HR-MS (FAB): ber. für $C_{25}H_{36}NO_9P_2$ $[M+1]^+$: 532.1865, gef.: 532.1930.
- [16] Interessanterweise treten in den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren der Diphosphate verdoppelte Signalsätze auf. Diese Verdoppelung der Signale erwies sich als substrat- und konzentrationsabhängig und wird auf eine langsame Rotation um die vinylloge Carbamatbindung zurückgeführt. Die verdoppelten Signalsätze waren besonders bei der Farnesylverbindung **2** vorherrschend und wurden in geringerem Ausmaß (ca. 10–15 %) auch bei den Vorstufen zum Farnesylidiphosphat-Derivat (**5b**, **6b**) registriert. Bei den Geranylintermediaten **5a**, **6a** hingegen wurde keine NMR-Signalverdoppelung festgestellt.
- [17] K. Alexandrov, E. Rostkova, A. J. Scheidig, R. S. Goody, D. Owen, H. Waldmann, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [18] Standardprenylierungsassay: 50 μL des Assays enthielten: 120 pmol Rab 7, 120 pmol REP-1,^[21] 120 pmol RabGGTase und 2.4 nmol **1** oder **2**. Verwendeter Puffer: 20 mM Hepes pH 7.2, 20 mM NaCl, 5 mM 2-Sulfanylethanol (BME), 1 mM NP-40. Die Mischung wurde 20 min bei 37°C inkubiert und die Reaktion durch Verdünnung der Probe mit kaltem H_2O und Fällung des Proteins mit 10proz. Trichloressigsäure abgebrochen. Das Proteinpellet wurde mit kaltem Aceton gewaschen und in SDS-PAGE-Beladungspuffer resuspendiert. Die Proteine wurden auf 15 % SDS-PAGE-Gel aufgetragen und die prenylierten Proteine durch einen Fluor-100-Fluoreszenzscanner (BioRad) sichtbar gemacht.
- [19] I. Simon, M. Zerial, R. S. Goody, *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 20470.
- [20] F. Shen, M. C. Seabra, *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 3692.
- [21] Zur Expression und Reinigung von REP-1: K. Alexandrov, I. Simon, A. Iakovenko, B. Holz, R. S. Goody, A. Scheidig, *FEBS Lett.* **1998**, *425*, 460. Die RabGGTase-Expressionsvektoren pVL-RabGGTalpha und pVL-RabGGTbeta aus Baculoviren wurden von der American Type Culture Collection (Bestellnummern 87154 und 87155) erhalten. Die Erzeugung der Baculoviren sowie die Expression und Reinigung der RabGGTase erfolgten nach: F. P. Cremers, S. A. Armstrong, M. C. Seabra, M. C. Brown, J. L. Goldstein, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 2111.

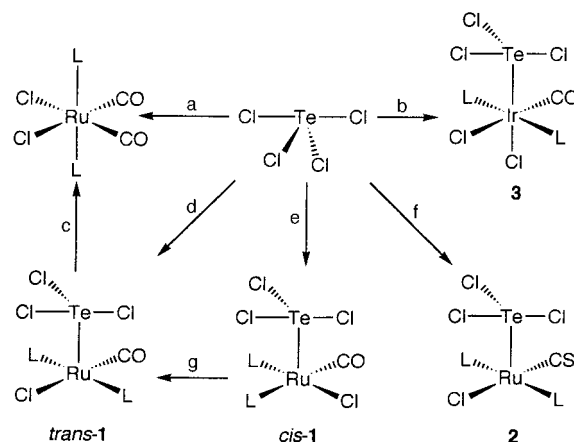
Liganden mit vierwertigem Tellur

Paul J. Dyson, Anthony F. Hill,* Alexander G. Hulkes, Andrew J. P. White und David J. Williams

In der vergleichsweise kargen Chemie der Tellur-Donorliganden tritt das Chalkogen typischerweise formal als zweiwertig, d. h. in Form von Telluroethern und Tellurolaten auf. In neuerer Zeit wurde, beginnend mit dem unübertroffen eleganten, von Herberhold et al. entdeckten Komplex $[\text{Te}\{\text{Mn}(\text{CO})_2(\eta\text{-C}_5\text{H}_5)\}_3]$,^[2] eine Vielzahl von Verbindungen mit „nacktem“ (d. h. substituentenfreiem) Tellur beschrieben.^[1] Es ist offensichtlich, daß zur Beschreibung solcher

Verbindungen Oxidationsstufen nur von begrenztem Nutzen sind. Wohldefinierte Liganden auf der Basis von als Donor fungierendem Tellur in höheren Oxidationsstufen sind jedoch unbekannt, obwohl Whitmire vor kurzem über den Zintl-Cluster $[\text{Fe}_2(\text{CO})_6(\eta^2\text{-}\mu_2\text{-Te}_4)(\mu\text{-TeCl}_2)]$ berichtete, in dem man die „ TeCl_2 “-Brücke als entweder auf zwei- oder vierwertigem Tellur basierend beschreiben könnte.^[3] Liganden mit vierwertigem Schwefel sind in Form von Sulfoxiden, Schwefeldioxid, Sulfinen, Schwefeldiimiden und Iminooxosulfuranen wohlbekannt,^[4] deren Tellur-Analoga sind dagegen entweder kurzlebig oder liegen oligomer vor. Komplexe mit SF_3 - und $\text{Se}(\text{=O})\text{Cl}$ -Liganden sind bereits von der oxidativen Addition von SF_4 an $[\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PEt}_3)_2]$ ^[5] bzw. von $\text{O}=\text{SeCl}_2$ an $[\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$ ^[6] bekannt. Ebenfalls wurde kürzlich ein Addukt der Lewis-Base Pentacarbonylmanganat an TeCl_4 beschrieben.^[5b] Hier berichten wir über die ersten einkernigen Übergangsmetallkomplexe mit der Trichlorotelluronium-Gruppe, in der Tellur vierwertig vorliegt, als Liganden. Diese Komplexe entstehen bei den Reaktionen von $[\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$ oder $[\text{Ru}(\text{CH}=\text{CH}_2)\text{Cl}(\text{CA})(\text{PPh}_3)_2]$ ($\text{A} = \text{O}, \text{S}$) mit Tellurtetrachlorid.

Den ersten Trichlorotelluronium-Liganden fanden wir im Produkt der Reaktion von $[\text{Ru}(\text{CH}=\text{CH}_2)\text{Cl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$ ^[7] mit TeCl_4 . Neben Polyvinylchlorid erhält man den leuchtend gelben Komplex $[\text{Ru}(\text{TeCl}_3)\text{Cl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$ **1** in 37 % Ausbeute nach der Umkristallisation (Schema 1). Führt man die Synthese bei Raumtemperatur durch, erhält man eine 1:1-Mischung aus den *cis/trans*-Bis(phosphan)-Isomeren; dagegen bildet sich bei 50°C ausschließlich das *trans*-Bis(phosphan)-Isomer. Mit $[\text{Ru}(\text{CH}=\text{CH}_2)\text{Cl}(\text{CS})(\text{PPh}_3)_2]$ entsteht



Schema 1. Reagentien und Bedingungen (25°C , soweit nicht anders angegeben; $\text{L} = \text{PPh}_3$): a) $[\text{Ru}(\text{CO})_2\text{L}_3]$, C_6H_6 ; b) $[\text{IrCl}(\text{CO})\text{L}_2]$, THF; c) CO , CH_2Cl_2 ; d) $[\text{Ru}(\text{CH}=\text{CH}_2)\text{Cl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$, C_6H_6 , 50°C ; e) $[\text{Ru}(\text{CH}=\text{CH}_2)\text{Cl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$, C_6H_6 ; f) $[\text{Ru}(\text{CH}=\text{CH}_2)\text{Cl}(\text{CS})(\text{PPh}_3)_2]$, C_6H_6 ; g) CDCl_3 , 7 d.

dagegen nur das *trans*-Bis(phosphan)-Isomer von $[\text{RuCl}(\text{TeCl}_3)(\text{CS})(\text{PPh}_3)_2]$ **2**. Bemerkenswerterweise weist **2** offensichtlich eine statische Struktur auf ($^{31}\text{P}_\text{A}$ $^{31}\text{P}_\text{B}$ -System, $\text{trans-}^2J(\text{AB}) = 335 \text{ Hz}$), während der TeCl_3 -Ligand in **1** bei Raumtemperatur frei rotieren kann (^{31}P -NMR-Singulett). Dies ist in Einklang mit der Stärkung einer (vermutlich schwachen) π -dativen Komponente der Te-Ru-Wechselwirkung zum zwar π -saureren, aber doch isosteren Rutheniumzentrum in **2**. Die Folgechemie der Komplexe **1** und **2** hat sich bisher insofern als

[*] Dr. A. F. Hill, Dr. P. J. Dyson, A. G. Hulkes, Dr. A. J. P. White, Prof. D. J. Williams
Department of Chemistry
Imperial College of Science, Technology and Medicine
South Kensington, London SW72AY (Großbritannien)
Fax: (+44) 171-5945804
E-mail: a.hill@ic.ac.uk

enttäuschend erwiesen, als daß alle Versuche, Phosphane, Isocyanide oder sogar CO (!) als sechsten Liganden für Ruthenium einzuführen (und dadurch koordinativ abzusättigen), dazu führten, daß sich elementares Tellur abschied. Gleiches trat bei der Umsetzung mit Aminen oder Alkoholen ein.

Dieser offensichtliche Mangel an präparativem Nutzen sowie die Tatsache, daß es uns nicht gelang, für eine Kristallstrukturanalyse geeignete Kristalle von **1** oder **2** zu erhalten, veranlaßte uns, alternative Liganden zu untersuchen. Wie oben angemerkt addieren die Komplexe $[\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PR}_3)_2]$ ($\text{R} = \text{Et}, \text{Ph}$) oxidativ vierwertige Halogenide des Schwefels und Selen. Wir untersuchten daher die Reaktion des Vaska-Komplexes mit TeCl_4 : Zusätzlich zu kleinen Mengen an $[\text{IrCl}_3(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$ und $[\text{IrHCl}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$ kann in 52 % Ausbeute als Hauptprodukt $[\text{IrCl}_2(\text{TeCl}_3)(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$ **3** isoliert werden. Die Struktur der orangefarbenen Verbindung wurde aus den spektroskopischen Daten ermittelt (siehe *Experimentelles*) und durch eine Kristallstrukturanalyse (Abbildung 1) bestätigt.^[8] Das Iridiumzentrum ist im wesentlichen oktaedrisch umgeben, wobei die

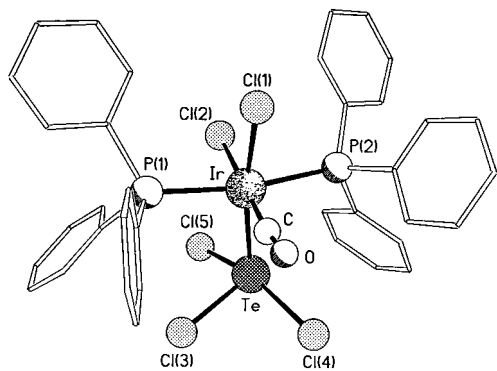


Abbildung 1. Molekülstruktur von **3**. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden die Phenylgruppen vereinfacht dargestellt.

Winkel zwischen den Liganden bei der *cis*-Form im Bereich $82.5(5)–100.70(8)^\circ$ liegen. Die Struktur der „ $\text{IrCl}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$ “-Einheit ist abgesehen davon, daß die beiden *cis*-Ir-Cl-Bindungslängen (Ir-Cl(1) 2.414(3), Ir-Cl(2) 2.372(3) Å) darauf hindeuten, daß der Carbonylligand einen geringeren *trans*-Einfluß ausübt als der Trichlorotelluronium-Ligand (14σ), nicht weiter bemerkenswert. Der uns interessierende Ligand ist die „ TeCl_3 “-Gruppe, und es ist beruhigend, daß die Geometrie am Tellurzentrum ganz genauso ist, wie man sie nach dem VSEPR-Modell erwartet. Es handelt sich um eine etwas verzerrte trigonale Bipyramide, bei der sich die beiden sperrigsten Substituenten (Iridium und ein einsames Elektronenpaar) auf äquatorialen Positionen befinden und die beiden axialen Chloridliganden (Te-Cl(4) 2.609(6), Te-Cl(5) 2.429(6) Å)^[9] vom Iridiumzentrum weg gerichtet sind (Cl(4)-Te-Cl(5) $163.1(2)^\circ$). Die Länge der äquatorialen Te-Cl(3)-Bindung ist mit 2.322(4) Å wesentlich kleiner als die der axialen Te-Cl-Bindungen. Die Ebene, in der Ir, P(1), P(2) und Te liegen, steht in steilem Winkel (73°) zu der Ebene, die von Ir, Te, Cl(4) und Cl(5) aufgespannt wird. Wenn es einen wesentlichen π -Beitrag zur Ir-Te-Wechselwirkung gäbe, würde man einen Wert von 0 oder 90° erwarten. Die Ir-Te-Bindung von 2.656(1) Å ist merklich länger (41σ) als die des einzigen anderen strukturell charakterisierten einkernigen

Komplexes mit einer Ir-Te-Bindung, $[\text{Ir}(\text{Te}-2,4,6\text{-}t\text{Bu}_3\text{C}_6\text{H}_2)(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$ (2.615(1) Å).^[10]

Obwohl der TeCl_3 -Ligand in der Chemie der Übergangsmetalle beispiellos ist, sind die Struktureigenschaften von **3** so wie man sie erwartet. Damit stellt sich die Frage nach der allgemeinen Anwendbarkeit dieses Syntheseweges. Erste Untersuchungen lassen allerdings nichts Gutes erahnen. Bei den anderen bisher untersuchten niedervalenten Systemen dient TeCl_4 *letztlich* als mildes Chlorierungsmittel und nicht einfach nur als Elektrophil: $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$ und $[\text{Fe}(\text{CO})_3(\text{PPh}_3)_2]$ reagieren mit TeCl_4 glatt (und auch bequem) zu $[\text{FeCl}_2(\text{CO})_4]$ bzw. *cis,cis,trans*- $[\text{FeCl}_2(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2]$. Das Ergebnis der quantitativen Reaktion von $[\text{Ru}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_3]$ mit TeCl_4 hängt vom Lösungsmittel ab: In Benzol erhält man *cis,cis,trans*- $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2]$, in THF dagegen das all-*trans*-Isomer. Daß diese Reaktionen nicht zu Trichlorotelluronium-Komplexen führen, scheint vernünftig, da in jedem dieser Fälle ein oder mehreren Liganden freigesetzt werden, die, wie im Fall von **1** gezeigt, fähig sind, die intermediär auftretende Te^{IV} -Spezies zu reduzieren. Dieses Problem tritt im Fall von **3** offensichtlich nicht auf.

Experimentelles

trans-1: $[\text{Ru}(\text{CH}=\text{CH}_2)\text{Cl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$ (0.25 g, 0.35 mmol) wurde zu einer 50°C warmen Lösung von TeCl_4 (0.10 g, 0.37 mmol) in Benzol (35 mL) gegeben. Die resultierende gelbe Lösung wurde 15 min gerührt, filtriert und auf 10 cm³ eingeeengt; das Rohprodukt wurde durch Ausfällen mit Diethylether (30 mL) isoliert. Der Niederschlag wurde dreimal aus Dichlormethan/Diethylether umkristallisiert. Ausbeute 0.12 g (37 %). IR (CH_2Cl_2): $\tilde{\nu} = 1972\text{ cm}^{-1}$ (CO); IR (Nujol): $\tilde{\nu} = 1972$ (CO), 333, 302 cm^{-1} (TeCl/RuCl); ³¹P-NMR (CDCl_3 , 25°C): $\delta = 27.4$; FAB-MS: m/z : 1411 $[\text{Ru}_2\text{Cl}_3(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_4]^+$, 1185 $[\text{M} + \text{PPh}_3]^+$, 717 $[\text{M} - \text{TeCl}_3 + \text{CO}]^+$, 689 $[\text{M} - \text{TeCl}_3]^+$; Schmp. $174–176^\circ\text{C}$ (Zersetzung); Elementaranalyse (%): gef.: C 48.5, H 3.3; ber. für $\text{C}_{37}\text{H}_{30}\text{Cl}_4\text{OP}_2\text{RuTe}$: C 48.1, H 3.3.

cis-1 (spektroskopisch nachgewiesen bei Durchführung der obigen Reaktion bei Raumtemperatur): IR (Nujol): $\tilde{\nu} = 1961\text{ cm}^{-1}$ (CO); ³¹P-NMR (CDCl_3 , 25°C): $\delta = 30.4, 45.9$ (AB, $J(\text{AB}) = 19.7\text{ Hz}$). In Lösung wandelt sich das *cis*- langsam in das *trans*-Isomer um.

3: Eine Lösung von $[\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$ (0.20 g, 0.26 mmol) in THF (15 mL) wurde mit TeCl_4 (0.070 g, 0.26 mmol) versetzt. Die resultierende orangefarbene/gelbe Lösung wurde 25 min gerührt und daraufhin mit Diethylether (20 mL) verdünnt. Die filtrierte Lösung wurde mit Hexan (10 mL) weiter verdünnt und dann bei vermindertem Druck eingeeengt. Man erhielt gelbe Kristalle des Bis(tetrahydrofuran)-Solvats. Ausbeute 0.16 g (52 %). IR (Nujol): $\tilde{\nu} = 2090$ (CO), 345, 297, 271 cm^{-1} (TeCl/IrCl); ³¹P-NMR (CDCl_3 , 25°C): $\delta = -20.5$; FAB-MS (3-Nitrobenzylalkohol(nba)-Matrix): m/z : 1246 $[\text{M} + 2\text{nba} - 3\text{HCl}]^+$, 815 $[\text{M} - \text{TeCl}_3]^+$, 787 $[\text{M} - \text{PPh}_3]^+$, 780 $[\text{M} - \text{TeCl}_3]^+$, 752 $[\text{M} - \text{PPh}_3 - \text{HCl}]^+$, 715 $[\text{M} - \text{PPh}_3 - 2\text{HCl}]^+$; Elementaranalyse (%): gef.: C 45.70, H 4.00; ber. für $\text{C}_{37}\text{H}_{30}\text{Cl}_3\text{IrOP}_2\text{Te} \cdot 2\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$: C 45.3, H 3.88. Der Komplex wurde auch kristallographisch charakterisiert.^[8]

Eingegangen am 22. Juli

veränderte Fassung am 12. November 1998 [Z12194]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 512–514

Stichwörter: Iridium • Oxidative Addition • Tellur

- [1] a) K. H. Whitmire, *Adv. Organomet. Chem.* **1998**, 42, 1; b) P. Mathur, *Adv. Organomet. Chem.* **1997**, 41, 243; c) W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 57; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 56.
- [2] M. Herberhold, D. Reiner, D. Neuge, *Angew. Chem.* **1983**, 95, 46; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 59; *Angew. Chem. Suppl.* **1983**, 10.
- [3] J. R. Eveland, K. H. Whitmire, *Angew. Chem.* **1996**, 95, 736; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 741.

- [4] A. F. Hill, *Adv. Organomet. Chem.* **1994**, *36*, 159.
- [5] a) R. W. Cockman, E. A. V. Ebsworth, J. H. Holloway, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2194. Laut ^{19}F - und ^{31}P -NMR-Daten entsteht bei der Reaktion von $[\text{RhCl}(\text{CO})(\text{PEt}_3)_2]$ mit TeF_4 $[\text{RhCl}(\text{TeF}_3)(\text{CO})(\text{PEt}_3)_2][\text{TeF}_5]$: E. A. V. Ebsworth, J. H. Holloway, P. G. Watson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1443; b) W. F. Liaw, S. J. Chiou, G. H. Lee, S. M. Peng, *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 1131.
- [6] J. Cartwright, A. F. Hill, *Polyhedron* **1995**, *15*, 157.
- [7] J. C. Cannadine, A. F. Hill, A. J. P. White, D. J. Williams, J. D. E. T. Wilton-Ely, *Organometallics* **1996**, *15*, 5409.
- [8] Kristallstrukturdaten von **3**: $\text{C}_{37}\text{H}_{30}\text{Cl}_5\text{IrOP}_2\text{Te} \cdot \text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, $M_r = 1121.7$, triklin, Raumgruppe $P\bar{1}$ (Nr. 2), $a = 12.345(1)$, $b = 12.820(1)$, $c = 15.147(2)$ Å, $\alpha = 95.62(1)$, $\beta = 96.18(1)$, $\gamma = 99.76(1)^\circ$, $V = 2332.1(4)$ Å³, $Z = 2$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.60 \text{ g cm}^{-3}$, $\mu(\text{Cu}_{\text{K}\alpha}) = 139 \text{ cm}^{-1}$, $F(000) = 1088$. Ein gelbes Prisma mit den Abmessungen $0.28 \times 0.13 \times 0.07 \text{ mm}$ wurde verwendet. 6403 unabhängige Reflexe wurden auf einem Siemens-P4/PC-Diffraktometer aufgenommen; graphitmonochromatisierte $\text{Cu}_{\text{K}\alpha}$ -Strahlung mit ω -Scans. Die Struktur wurde mit der Schweratom(Patterson)-Methode gelöst, und alle Nichtwasserstoffatome wurden anisotrop mit absorptionskorrigierten (Schicht [100]) Daten mit der Volle-Matrix-kleinste-Fehlerquadrate-Methode gegen F^2 verfeinert; $R_1 = 0.071$, $wR_2 = 0.190$ für 5193 unabhängige beobachtete Reflexe ($|F_o| > 4\sigma(|F_o|)$, $2\theta \leq 120^\circ$) und 443 Parameter. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-102341“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [9] Eine Untersuchung der Wechselwirkungen ergab keinen offensichtlichen Grund für diesen Unterschied in den Bindungslängen. Es gibt allerdings eine intermolekulare Wechselwirkung zwischen Cl(5) und seinem symmetriebedingten Gegenstück (3.51 Å).
- [10] P. J. Bonasia, J. Arnold, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *449*, 147. Im Cuban $[\text{Ir}_2(\mu\text{-Te})_2(\eta\text{-C}_5\text{Me}_5)_4]$ wurden Ir-Te-Bindungslängen von 2.626(1) bis 2.643(1) Å festgestellt: S. Schulz, M. Andruh, T. Pape, T. Heinze, H. W. Roesky, L. Häming, A. Kuhn, R. Herbst-Irmer, *Organometallics* **1994**, *13*, 4004.

Durch 4-Heterocyclohexanone katalysierte Hydrolyse von Amiden: niedermolekulare Serinprotease-Mimetika**

Mousumi Ghosh, Jeffrey L. Conroy und Christopher T. Seto*

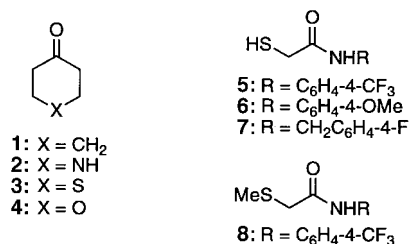
Eines der schon lange bearbeiteten Probleme der bioorganischen Chemie ist das Design von Katalysatoren, die Amidbindungen unter milden Bedingungen hydrolysieren

[*] Prof. Dr. C. T. Seto, M. Ghosh, J. L. Conroy
Department of Chemistry, Brown University
324 Brook St., Box H, Providence, RI 02912 (USA)
Fax: (+1) 401-863-2594
E-mail: Christopher_Seto@brown.edu

[**] Diese Arbeit wurde durch das U.S. Army Medical Research and Material Command (DAMD17-96-1-6161, Career Development Award für C.T.S.) gefördert. J.L.C. wurde durch ein GAANN-Stipendium des U.S. Department of Education und durch ein Stipendium der Brown University unterstützt.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

können.^[1,2] Amide sind stabile Verbindungen: Die Halbwertszeit für eine Peptidhydrolyse unter neutralen Bedingungen und bei 25 °C wurde auf sieben Jahre geschätzt.^[3] Die Natur brachte vier Klassen von Proteasen hervor, die eine sequenzspezifische Hydrolyse von Peptiden unter enormer Beschleunigung der Reaktionsgeschwindigkeit ermöglichen. Daher ist das Design künstlicher Katalysatoren, die die Aktivität und Spezifität katalytischer Proteine erreichen, eine faszinierende und herausfordernde Aufgabe. Wir berichten hier, daß Cyclohexanon **1** und die 4-Heterocyclohexanone **2–4** effiziente Katalysatoren für die basische Hydrolyse von Amiden sind.



Bereits früher zeigten wir, daß 4-Heterocyclohexanone dazu verwendet werden können, Serinprotease-Inhibitoren zu synthetisieren.^[4] Diese Verbindungen inhibieren die Protease durch Reaktion der 4-Heterocyclohexanon-Carbonylgruppe mit dem nucleophilen Cysteinrest des aktiven Zentrums im Enzym unter reversibler Bildung eines Hemithioacetals.^[5] Bei unseren gegenwärtigen Untersuchungen wollen wir allerdings Katalysatoren für die Amidhydrolyse entwickeln anstelle von Inhibitoren. Auf der Grundlage unserer früheren Arbeiten nahmen wir an, daß Amidsubstrate wie **5–7** reversibel unter Bildung eines ähnlichen Hemithioacetals an einen 4-Heterocyclohexanonkatalysator geknüpft werden könnten. Die Hydrolyse des Amids könnte dann über eine Reaktionssequenz erfolgen, die den Mechanismus der Peptidhydrolyse bei Serinproteasen nachahmt, wie weiter unten diskutiert wird. Diese Reaktionen dienen uns als Modell für eine spezifisch am C-Terminus von Cysteinresten stattfindende Peptidhydrolyse.

Wir verfolgten die durch 4-Heterocyclohexanone katalysierte Hydrolyse der Amide **5–7** ^1H - oder ^{19}F -NMR-spektroskopisch sowie durch Umkehrphasen-HPLC.^[6] Die Umsetzungen wurden unter Bedingungen für Reaktionen pseudoerster Ordnung durchgeführt; die Substratkonzentration nahm dabei exponentiell mit der Zeit ab. Tabelle 1 faßt die beobachteten Geschwindigkeitskonstanten für Reaktionen mit unterschiedlichen Substraten und Katalysatoren zusammen (Nr. 5 ist die effektivste von uns gemessene Katalyse). Bei dieser Reaktion wird die Hydrolyse des Trifluoranilidsubstrats **5** durch die Anwesenheit von 600 mM Tetrahydropyranon (THP) um mehr als vier Größenordnungen gegenüber der unkatalysierten Reaktion beschleunigt.

Die Effizienz der Hydrolyse hängt dabei in hohem Maße vom Heteroatom des 4-Heterocyclohexanonkatalysators ab (Nr. 2–5 in Tabelle 1). Die Reaktivität der Carbonylgruppe des Katalysators wird durch eine elektrostatische Abstoßung durch den Raum zwischen den Dipolen des Ketons und des Heteroatoms kontrolliert. Wir haben bereits gezeigt, daß die Gleichgewichtskonstante für die Addition des Thiols an